

BAZI PİRAZOL KARBOKSİLİK ASİTLERİN
ETANOL-SU ORTAMINDA İYONLAŞMA
SABİTLERİNİN POTANSİYOMETRİK
YÖNTEMLE TAYİNİ

Sibel ALKAN

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Mayıs-2007

BAZI PİRAZOL KARBOKSİLİK ASİTLERİN ETANOL-SU ORTAMINDA İYONLAŞMA
SABİTLERİNİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE TAYİNİ

Sibel ALKAN

Dumlupınar Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN

Mayıs - 2007

KABUL ve ONAY SAYFASI

Sibel ALKAN'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “Bazı Pirazol Karboksilik Asitlerin Etanol-Su Ortamında İyonlaşma Sabitlerinin Potansiyometrik Yöntemle Tayini” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

4/5/2007

Üye : Prof.Dr.Yunus ERDOĞAN

Üye : Prof.Dr.Esma KILIÇ

Üye : Yrd.Doç.Dr.Rahmi KASIMOĞULLARI

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../...../ 2007 gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BAZI PİRAZOL KARBOKSİLİK ASİTLERİN ETANOL-SU ORTAMINDA İYONLAŞMA SABİTLERİNİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE TAYİNİ

Sibel ALKAN

Kimya, Yüksek Lisans Tezi, 2007

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Yunus ERDOĞAN

ÖZET

Bu çalışmada, pirazol karboksilik asitlerin (4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit) stokiyometrik iyonlaşma sabitleri çeşitli etanol-su ortamlarında (%50 etanol-%50 su, %60 etanol-%40 su, %70 etanol-%30 su) potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Potansiyometrik titrasyon verilerinden yararlanarak BEST bilgisayar programı ile iyonlaşma sabitleri hesaplanmıştır. Titrasyonlar, $25\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ 'ta azot atmosferinde, 0,1 M NaCl'lü ortamda ORION 960 model otomatik titratör kullanılarak yapılmıştır.

Ayrıca, pirazol karboksilik asitlerin asitliği üzerine yapı ve çözücü etkisinde incelendi.

Anahtar Kelimeler : Çözücü Etkisi, Etanol-Su Karışımı, İyonlaşma Sabiti, Pirazol Karboksilik Asit, Potansiyometri, Titrimetri.

THE DETERMINATION OF IONIZATION CONSTANTS OF SOME PYRAZOLE CARBOXYLIC ACIDS BY POTENTIOMETRIC METHOD IN ETHANOL-WATER MIXTURES

Sibel ALKAN

Chemistry Department, M.S. Thesis, 2007

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN

SUMMARY

In this study, stoichiometric ionization constants of pyrazole carboxylic acids (4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-benzoyl-1-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-(ethoxycarbonyl)-1,5-diphenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-(ethoxycarbonyl)-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-(ethoxycarbonyl)-1-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid) were determined in several ethanol-water mixtures of 50, 60, 70 % ethanol (v/v) by potentiometric titration method. Using the potentiometric titration data, ionization constants were calculated by the aid of BEST computer programme. Titrations were performed in an ionic strength of 0,1 M NaCl at $25\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ by using ORION 960 automatic titrator in nitrogen atmosphere.

Furthermore, the structural effect and solvent effect on the acidity of pyrazole carboxylic acids were discussed.

Key Words: Ethanol-water mixtures, ionization constants, potentiometry, pyrazole carboxylic acid, solvent effect, titrimetry.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yüksek lisans tezi olarak seçiminde ve yürütülmesinde değerli bilgi ve önerileriyle bana yön veren değerli danışman hocam, Sayın Prof.Dr.Yunus Erdoğan'a,

Çalışmaların yapılmasında bilimsel olarak katkıda bulunan ve sonuçların değerlendirilmesinde her türlü yardımını ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam, Sayın Prof.Dr.Esma Kılıç'a,

Çalışmalarım sırasında kullandığım maddeleri sentezleyen değerli hocam, Sayın Yrd.Doç.Dr.Rahmi Kasımoğulları'na ve değerli arkadaşlarım Hatice Günhan, Belma Zengin, Barış Seçkin Arslan ve Samet Mert'e,

Ayrıca birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarım, Sayın Yrd.Doç.Dr.Alev Doğan'a ve Sayın Yrd.Doç.Dr.Esin Canel'e,

Deneylerin yürütülmesinde ve tezin yazımında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, Araş.Gr.Bülent Zeybek'e,

Çalışmalarım sırasında yardım ve ilgilerini esirgemeyen Araş.Gr.Ayça Demirel Özel, Derya Koyuncu, Funda Öztürk, Pınar Erden ve Sevcan Erden'e,

Ankara'ya geldiğim ilk günden beri bana evlerini açan Gökçen ailesine,

Yaşamım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve beni her zaman destekleyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Önemi ve Amacı.....	1
1.2. Kaynak Özetleri.....	4
2. KURAMSAL TEMELLER.....	13
2.1. Pirazol Karboksilik Asitler ve Genel Özellikleri.....	13
2.2. Denge Sabitleri.....	16
2.3. Denge Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Yöntemler.....	17
2.4. Potansiyometrik Yöntem.....	18
2.5. İyonlaşma ve Protonasyon Dengeleri ve Sabitlerin Hesaplanması.....	19
2.6. Tek Basamaklı İyonlaşma ve Protonasyon Dengeleri.....	19
2.7. İyonlaşma ve Protonasyon Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Hücrenin Kalibrasyonu	21
2.8. İyonlaşma ve Protonasyon Sabitlerinin Tayini İçin Deneysel İşlemler.....	22
2.9. İyonlaşma ve Protonasyon Sabitlerinin Hesaplama Yöntemleri.....	23
2.9.1. Doğrudan hesaplama yöntemi.....	23
2.9.2. Doğrusallaştırma yöntemi.....	23
2.9.3. Eğri çakıştırma yöntemi.....	23
2.10. İyonlaşma Sabitlerinin Hesaplanmasında Kullanılan Bilgisayar Programları.....	26
2.11. İyonlaşma Sabitlerinin Tayininde Dikkat Edilecek Hususlar.....	27
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	28
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	28
3.1.1. Çalışmada kullanılan pirazol karboksilik asitler ve sentezleri.....	28
3.1.1.1. 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion ile 3-nitrofenilhidrazin ile	28
reaksiyonu	29
3.1.1.2. 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin 4-nitrofenilhidrazin ile	29
reaksiyonu.....	29

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3.1.1.3. Etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat bileşiğinin fenilhidrazin ile reaksiyonu.....	29
3.1.1.4. Etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat bileşiğinin 3-nitrofenilhidrazin ile reaksiyonu.....	30
3.1.1.5. Etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat bileşiğinin 4-nitrofenilhidrazin ile reaksiyonu.....	30
3.1.2. Çözücüler.....	31
3.1.3. Çözeltiler.....	31
3.1.4. Diğer kimyasal maddeler	31
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	32
3.3. Kullanılan Hücrenin Kalibrasyonu.....	32
3.4. K_{su} Tayini.....	34
3.5. İyonlaşma Sabitlerinin Tayini.....	34
3.5.1. Etanol-su ortamlarında yapılan tayinler.....	34
3.5.1.1. % 50 Etanol-%50 su ortamında yapılan tayinler.....	34
3.5.1.2. % 60 Etanol-%40 su ortamında yapılan tayinler.....	35
3.5.1.3. % 70 Etanol-%30 su ortamında yapılan tayinler.....	36
4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA.....	37
4.1. Potansiyometrik Hücrenin Kalibrasyonu.....	37
4.2. Potansiyometrik Titrasyon Verilerinden Sabitlerin Hesaplanması.....	38
4.3. Etanol-Su Ortamında Elde Edilen İyonlaşma Sabitleri.....	43
4.3.1. Pirazol karboksilik asitlerin iyonlaşma sabitlerine çözücünün etkisi.....	46
4.3.2. Pirazol karboksilik asitlerin iyonlaşma sabitlerine yapının etkisi.....	46
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Pirazol'ün genel formülü	13
2.2. Pirazol halkası içeren Orisul	13
2.3. Bazı önemli pirazol türevleri	14
2.4. Pirazol'ün sentez reaksiyonu	15
2.5. Simetrik olmayan β -diketon ile pirazol'ün sentez reaksiyonu	15
2.6. \bar{j} -log <i>h</i> teorik oluşum eğrisi	25
2.7. \bar{j} -log[H] deneysel oluşum eğrisi	25
3.1. 4-Benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3- karboksilik asit bileşiğinin sentezi	28
3.2. 4-Benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentezi	29
3.3. 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentezi	29
3.4. 4-(Etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentezi	30
3.5. 4-(Etoksikarbonil)-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentezi	31
3.6. Denge sabiti tayininde kullanılan potansiyometrik sistem	32
3.7. % 50 Etanol-% 50 su ortamında $E'_{\text{hücre}}$ ve <i>k</i> değerinin bulunması	34
4.1. 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %50 etanol-%50 su ortamında standart sodyum hidroksitle titrasyonuna ait eğri	40
4.2. 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %60 etanol-%40 su ortamında standart sodyum hidroksitle titrasyonuna ait eğri	40
4.3. 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %70 etanol-%30 su ortamında standart sodyum hidroksitle titrasyonuna ait eğri	41
4.4. 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %50 etanol-%50 su ortamında \bar{j} -p[H] oluşum eğrisi	41
4.5. 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %60 etanol-%40 su ortamında \bar{j} -p[H] oluşum eğrisi	42
4.6. 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %70 etanol-%30 su ortamında \bar{j} -p[H] oluşum eğrisi	42

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Çalışılan pirazol karboksilik asitler	3
1.2. 298,1 K ve 0,15 M NaCl ortamında tespit edilen L ₁ -L ₆ reseptörlerinin ve glutamik asidin protonasyon sabitleri	6
1.3. Farklı sıcaklıklarda 0,1 M KCl içeren %40 (v/v) etanol-su karışımında SMP'nin ayrışması için iyonlaşma sabitleri	7
1.4. L'nin 25°C'ta 0,5 M KNO ₃ ortamındaki protonasyon sabitleri	8
4.1. Kalibrasyon sabitleri	37
4.2. Çeşitli etanol-su ortamları için bulunan pK _{su} değerleri	38
4.3. Bazı pirazol karboksilik asitlerin çeşitli etanol-su ortamında potansiyometrik yöntemle tayin edilen iyonlaşma sabitleri (25,0±0,1°C, μ=0,10 M NaCl)	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
K	İyonlaşma sabiti
β	Protonasyon sabiti
c_H	İyonlaşabilen toplam hidronyum iyonu derişimi
c_{HA}	Asidin analitik derişimi
K_{su}	Suyun stokiyometrik iyonlar çarpımı
$p[H]$	Hidrojen iyonu derişiminin eksi logaritması
$E_{hücre}$	Hücre potansiyeli, mV
k	Nernst faktörü (RTF^{-1})
R	Gaz sabiti
T	Mutlak sıcaklık
F	Faraday
$E^0_{hücre}$	Hücre kalibrasyon sabiti
E_j	Sıvı-temas potansiyeli
\bar{j}	Asit başına bağlanabilen ortalama proton sayısı
σ_{fit}	Sigma fit

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
MeOH	Metanol
DMSO	Dimetil sülfoksit
KNO ₃	Potasyum nitrat
NaCl	Sodyum klorür
KCl	Potasyum klorür
NaClO ₄	Sodyum perklorat
KOH	Potasyum hidroksit
HCl	Hidroklorik asit
NaOH	Sodyum hidroksit
KHP	Potasyum hidrojen ftalat

1.GİRİŞ

1.1 Çalışmanın Önemi ve Amacı

Analitik kimyada, çeşitli ligandların değişik amaçlarla kullanımı son zamanlarda hızla artmaktadır. Bu yüzden ligandların denge sabitlerinin makul değerlerinin bilinmesine büyük ölçüde ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü, analitik kimyacı analizlerde ulaşabileceği doğruluğu tayin etmek ve analiz için en uygun şartları seçmek istiyorsa, ortamda bulunan bütün türlerle ilgili sabitlerin sayısal değerlerini bilmek zorundadır. Bundan başka, denge sabitlerinden termodinamik büyüklükler hesaplanarak komplekslerin oluşumuna hangi faktörlerin etki ettiği konusunda yararlı bilgiler de elde edilebilir. Yine, incelenen bir sistemde her basamakla ilgili denge sabiti tayin edilmiş ise, söz konusu deney şartlarında her bir taneciğin denge derişimi ve aktifliğinin hesaplanabileceği açıktır. Bir çözeltinin bileşimi hakkında böylesine tam bir bilgi çözeltinin optik ve kinetik özelliklerini, dengelerini ve biyolojik davranışlarını tam olarak açıklamak için gereklidir [1].

İyonlaşma sabiti deyimi, genellikle asitlerin ve bazların kuvvetini ölçmek için kullanılan bir deyimdir. Bazen bu terimin yerine “ayrışma sabiti” terimi kullanılırsa da, bu durum karışıklık yaratır. Örneğin, polimerlerden monomerlerin ve hatta iyot moleküllerinden iyot atomlarının oluşması birer ayrışma olayıdır. Bu tip pek çok denge olayı bilinmektedir. Ancak bunların büyük çoğunluğu iyonlaşma değildir. Bu karışıklığı ortadan kaldırmak için, “iyonlaşma sabiti” deyimi sadece dengede H^+ ve OH^- oluşumun söz konusu olduğu dengeler için kullanılmaktadır. H^+ oluşumu ile ilgili iyonlaşma denge reaksiyonunun tersine protonasyon dengeleri denir ve bu dengelerin denge sabiti olan protonasyon sabitleri de ilgili iyonlaşma sabitinin tersidir [2].

Literatürde, yaklaşık 8000 asidin iyonlaşma sabiti değerleri (pK) verilmektedir. Bu kadar çok pK değerinin tayin edilmesinin sebebi doğal veya sentetik pek çok sayıdaki organik bileşikte asidik ve/veya bazik grupların bulunması ve bu grupların maddelerin kimyasal, fiziksel ve biyolojik özelliklerine etki etmesidir [2].

Literatür incelendiğinde bu tip sabitlerin tayininin daha çok su ortamında yapıldığı dikkati çekmektedir. Ancak, pek çok ligandın su ortamında çözünmediği veya çözündüğünde ise hidroliz olduğu düşünülürse, sudan başka çözücülerde de bu sabitlerin tayinin ne kadar önemli olduğu söylenebilir. Biyolojik ortamların susuz ortamlara daha çok benzediği

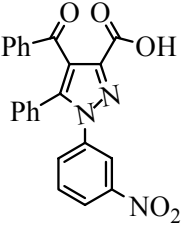
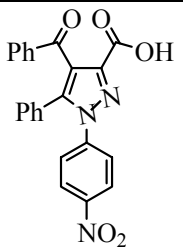
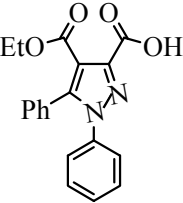
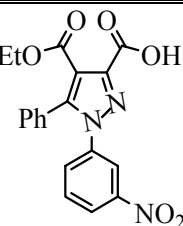
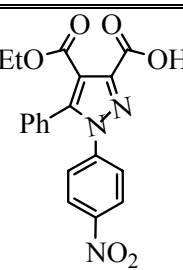
düşüncesinin ortaya atılması, susuz ve su ile karışık çözücü ortamlarında yapılan tayinlerin önemini daha da arttırmaktadır [3].

İyonlaşma sabitlerinin tayininde potansiyometri, kondüktometri, spektrofotometri gibi çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır [4]. Fakat, bunlar arasında uygulama alanı en geniş ve doğruluğu genel olarak en yüksek olan yöntem potansiyometrik yöntem olduğundan çalışmamızda pirazol karboksilik asitlerin iyonlaşma sabitlerinin tayininde potansiyometrik titrasyon tekniği kullanılmıştır. Sabitlerin stokiometrik olabilmesi için, potansiyometrik titrasyon hücresinin uygun şekilde kalibre edilme yolları ve en iyi değerlerinin elde edilebilmesi için de uygun deneysel ve hesaplama tekniklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, Çizelge 1.1'de yapıları ve isimleri verilen ve bakteriyostatik, bakteriyosidal ve fungisidal etkiler gibi etki gösteren bileşikler sınıfından olan pirazol karboksilik asitlerin iyonlaşma sabitleri çeşitli etanol-su ortamlarında $25\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ 'ta ve azot atmosferinde potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir.

Ayrıca, çeşitli bileşiklerin iyonlaşma sabitleri üzerine çözücünün etkisi son yıllarda büyük ilgi ile incelenmektedir. Yapılan çalışmalarda çözücü etkisinin yorumlanmasında, çözücü bileşiminin dielektrik sabitinin değişiminden kaynaklanan elektrostatik yük etkilerinin çok az önemli olduğu ve çözünen-çözücü etkileşmelerinin daha önemli olduğu ileriye sürülmektedir [4]. Bu nedenle, çalışmamızda bulunan iyonlaşma sabitlerinin değerlerinin çözücü bileşimi ile nasıl değiştiği de araştırılmıştır.

Çizelge 1.1 Çalışılan pirazol karboksilik asitler

Formüller	Adlandırma	Kısaltma
	4-Benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit	Asit-1
	4-Benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit	Asit-2
	4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit	Asit-3
	4-(Etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit	Asit-4
	4-(Etoksikarbonil)-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit	Asit-5

1.2 Kaynak Özetleri

Pirazol türevlerinin iyonlaşma dengelerinin tayin edilmesi ile ilgili literatür taraması yapıldığında, bu maddelerin ve türevlerinin sentezleri ile ilgili çok sayıda çalışma olduğu, ancak, su ve su ile karışık organik çözücülerde iyonlaşma dengeleriyle ilgili az sayıda çalışma olduğu belirlenmiştir. Aşağıda pirazol türevlerinin ve bazı organik bileşiklerin protonasyon ve iyonlaşma sabitleriyle ilgili çalışmalar özetlenmiştir.

Gurzyński ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada, 4-nitropiridin N-oksit ile konjüge olmuş katyonik asitler için iyonlaşma sabitleri, potansiyometrik titrasyon yöntemiyle tayin edilmiştir. Onüç tane 4-nitropiridin N-oksit türevleri içeren sistemlerdeki ölçümler metanol (MeOH) ve dimetilsülfoksit (DMSO) ortamında gerçekleştirilmiş ve metanol içinde bütün N-oksitler için pK_a değerleri tayin edilirken DMSO içinde pK_a değerleri potansiyometrik yöntem kullanılarak güçlkle belirlenebilmiş ya da belirlenememiştir. Ayrıca, metanoldeki katyonik asitlerin içindeki pK_a değerlerinin literatürde verilen sudaki değerlerle aynı şekilde değiştiği fakat asetonitril ve asetonadaki pK_a değerlerden daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bileşiklerin incelenen ortamlarda homokonjügasyon dengeleri oluşturup oluşturmadığı da araştırılmıştır [5].

Czaja ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada, potansiyometrik yöntem kullanılarak aşağıdaki denge sabitleri tayin edilmiştir. Bunlar; moleküler asidin asitlik sabiti K_a (HA), katyonik asidin asitlik sabiti K_a (BH^+), anyonik K_{AHA^-} ve katyonik K_{BHB^+} , homokonjügasyon sabitleri ve ikili çözücü karışımlarında (asetonitril+1,4-dioksan), proton aktarımsız sistemlerde (n-bütülin+asetik asit), moleküler heterokonjügasyon sabitleri K_{AHB} 'dir. Bu ölçümlerin sonuçları, moleküler heterokonjügasyon sabitlerinin büyüklüğünün karışık çözücülerde 1,4-dioksan içeriğine bağlı olmadığını göstermiştir. Ayrıca, proton aktarımı olmayan asit-baz sistemlerinde, titrasyonunun yapılmasında izlenen yolun ($B+HA$ veya tersi $HA+B$) heterokonjügasyon sabitlerinin büyüklüğünü etkilemediği bulunmuştur. Farklı mol oranlarındaki çözücü sistemlerinde (asetonitril+1,4-dioksan) moleküler (HA) ve katyonik asitlerin (BH^+) asitlik sabitleri, katyonik ($\log K_{BHB^+}$) ve anyonik ($\log K_{AHA^-}$) homokonjügasyon ve moleküler heterokonjügasyon sabitleri ($\log K_{AHB}$) hesaplanmıştır [6].

Garrido ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada, ilaçların hazırlanmasında kullanılan mono ve poli karboksilik asitlerin metanol-su karışımındaki asit iyonlaşma sabitleri tayin edilmiştir. Bu çözücü karışımları, suda az çözünen ilaçların pK_a 'larının tayininde kullanılmaktadır. Ancak, bu ilaçlar asitlerin oluşturduğu tuzlardan hazırlandığı için, potansiyometrik titrasyon eğrilerinin şeklinde hem bazik ilaçla hem de karşıt

anyonla ilgili asit-baz dengeleri etkindir. Bu amaçla çeşitli asitlerin çözeltileri HCl ile asitlendirilmiş ve farklı yüzdelerde metanol içeren sulu ortamlarda potasyum hidroksit çözeltisi ile titre edilmiştir. Ortamın iyonik şiddeti 0,15 M'a ayarlanmış ve titrasyonlar $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ gerçekleştirilmiştir. Bu karboksilik asitlerin asitlik değerleri pK_a LOGPTM programı kullanılarak hesaplanmış bu değerlerden yararlanılarak termodinamik sabitler hesaplanmıştır. Aynı işlemler kullanılarak ilaç etken maddesi olan queatipine'nin hemifumarat için asit iyonlaşma sabitleri tayin edilmiştir. Elde edilen sonuçlar kapiler elektroforez yöntemiyle elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır [7].

2005 yılında Miranda tarafından yapılan başka bir çalışmada, yeni bir makrosiklik reseptör olan dipropilentiainin köprüleri ile bağlanmış iki adet 3,5-dimetilpirazol türevi içeren maddenin (L^4) sentezi ilk kez rapor edilmiş ve 298,1 K sıcaklıkta, 0,15 M NaCl ortamında yapılan pH-metrik titrasyon çalışmaları L^4 'ün pH 2-11 aralığında altı protonasyon basamağına sahip olduğunu göstermiştir. Metal iyonlarının olmadığı durumda bu pH aralığında asit-baz işlemlerinde pirazol uçları yer almamaktadır. Cu^{2+} ve Zn^{2+} iyonları ilave edildiğinde pirazol uçlarındaki protonların ayrıldığı görülmüştür. Yeni sentezlenen L^4 bileşiğine ait protonasyon sabitleri daha önceden rapor edilmiş benzer bileşiklerin basamaklı protonasyon sabitleri ile karşılaştırılmış ve yapısal etkiler incelenmiştir [8].

Borges ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada, fenolik asitlerin Cu(II) kompleksleri ile ilgili denge sabitleri potansiyometrik olarak incelenmiştir. İncelenen asitler 3,4-dihidroksihidrosinnamik asit, 3,4-hidroksifenilasetik asit ve 3,4-dihidroksibenzoik asittir. Bu asitlerin asitlik sabitleri tayin edilmeden önce kullanılan elektrokimyasal hücre hidrojen iyonu derişimini ölçecek şekilde kuvvetli asit-baz titrasyonu ile ve Gran yöntemi kullanılarak kalibre edilmiştir. Çözeltilerin iyonik şiddeti KNO_3 ile 0,1 M ayarlanmış ve titrasyonlar azot atmosferinde 25°C 'ta gerçekleştirilmiştir. Titrasyon verilerinden SUPERQUAD bilgisayar programı kullanılarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Her bir fenolik asit için üç ayrı iyonlaşma sabiti bulunmuş ve sabitlerin her birinin moleküldeki hangi gruba ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen verilerden yararlanılarak yapı ile iyonlaşma sabitleri arasında ilişki kurulmuştur [9].

2005 yılında Sak-Bosnar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 5-hidroksipirazin-2-karboksilik asit'in asit-baz özelliklerini belirlemek için potansiyometrik titrasyon yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen veriler, kullanılarak 5-hidroksipirazin-2-karboksilik asidinin iyonlaşma sabiti hesaplanmıştır. 5-hidroksipirazin-2-karboksilik asidinin iki basamakta iyonlaştığı ve ilgili sabitlerinin, $pK_{a1}=3,42$ ve $pK_{a2}=7,96$ olduğu bulunmuştur.

Çözeltide mevcut türlerin dağılım diyagramı ve 5-hidroksipirazin-2- karboksilik asidin tampon-gücü diyagramı, bu asidin farklı pH'daki davranışı ilgili yararlı bilgiler sağladığı gösterilmiştir. Elde edilen iyonik denge verilerin, pirazin-2-karboksilik asidin (PYCA) biyodönüşümü için optimum pH değerinin seçilmesinde ve biyodönüşümü sırasındaki pH değişimlerinin tahmininde kullanılabileceği belirtilmiştir. Bütün denge sabiti hesaplamaları, matematiksel modellemeyle Solver programı kullanılarak elde edilmiştir [10].

Miranda ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada, pirazol içeren makrosiklik reseptörlerin [L₁, L₂, L₃, L₄, L₅, L₆] L-glutamat ile sulu çözeltilerdeki etkileşimi potansiyometrik tekniklerle çalışılmıştır. Glutamat ve pirazol içeren bileşiklerin bazıları (L₄-L₆) protonasyon sabitleri hidrojen iyonu ölçecek şekilde kalibre edilmiş. Cam ve Ag/AgCl elektrot içeren bir elektrokimyasal hücrede potansiyometrik titrasyon tekniği kullanılarak tayin edilmiş ve Çizelge 1.2'de verilmiştir. Sabitlerin hesaplanması için HYPERQUAD bilgisayar programından yararlanılmış ve dağılım diyagramlarını elde etmek için ise HYSS programı kullanılmıştır. Pirazoller için elde edilen protonasyon sabitlerinden de yararlanılarak bu bileşiklerin glutamatla etkileşimi ile ilgili yorumlar yapılmıştır [11].

Çizelge 1.2 298,1 K ve 0,15 M NaCl ortamında tespit edilen L₁-L₆ reseptörlerinin ve glutamik asidin protonasyon sabitleri [11]

Reaksiyon	Glu	L ₁ ^a	L ₂ ^a	L ₃ ^b	L ₄	L ₅	L ₆
L + H ⇌ LH ^c	9,574(2) ^d	9,74(2)	8,90(3)	9,56 (1)	9,25(3)	9,49(4)	9,34(5)
LH + H ⇌ LH ₂	4,165(3)	8,86(2)	8,27(2)	8,939(7)	8,38(3)	8,11(5)	8,13(5)
LH ₂ + H ⇌ LH ₃	2,18 (2)	7,96(2)	6,62(3)	8,02 (1)	6,89(5)	7,17(6)	7,46(7)
LH ₃ + H ⇌ LH ₄		6,83(2)	5,85(4)	7,63 (1)	6,32(5)	6,35(6)	5,97(8)
LH ₄ + H ⇌ LH ₅		4,57(3)	3,37(4)		2,72(8)	2,84(9)	3,23(9)
LH ₅ + H ⇌ LH ₆		3,18(3)	2,27(6)				
$\sum \log K_{H_nL}$		41,1	35,3	34,2	33,6	34,0	34,1

Mubarak tarafından 2004 yılında yapılan çalışmada, 4-sülfametazinazo-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on (SMP)'nin iyonlaşma sabitleri ve onun iki değerlikli metal iyonlarıyla (Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ ve Zn²⁺) oluşturduğu komplekslerin metal-ligant kararlılık sabitleri, %40 (v/v)

etanol-su karışımında 0,1 M KCl'li ortamda potansiyometrik olarak tayin edilmiştir. Komplekslerinin kararlılık sabitlerinin sırası $Mn^{2+} < Co^{2+} < Ni^{2+} < Cu^{2+} < Zn^{2+}$ şeklinde bulunmuştur. SMP'nin iyonlaşma sabitleri farklı sıcaklıklarda tayin edilmiş ve Çizelge 1.3'de verilmiştir. Bu iyonlaşma işlemi kendi kendine gerçekleşmeyen endotermik ve entropik olarak istenmeyen bir durum olduğu, ancak komplekslerin oluşması ise kendi kendine gerçekleşen, endotermik ve entropik olarak istenen bir durum olduğu söylenmiştir [12].

Çizelge 1.3 Farklı sıcaklıklarda 0,1 M KCl içeren %40 (v/v) etanol-su karışımında SMP'nin iyonlaşma sabitleri [12]

İyonlaşma sabitleri		
T(K)	pK_1^H	pK_2^H
298	7,39	9,49
308	7,24	9,32
318	7,08	9,15

Akay ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada, salisilidenanilin ve metil, etil, metoksi, flor, klor, brom ve iyot süstitüe salisilidenanilinlerin protonasyon sabitlerini spektrofotometrik titrasyon yöntemiyle %10, 30, 50 ve 70'lik etanol-su karışımlarında, sabit iyonik şiddette ve 25°C'ta tayin etmişlerdir. Çalışmada elde edilen sonuçlar, potansiyometrik yöntemle bulunan sonuçlarla karşılaştırılmış ve bu iki yöntemle bulunan sonuçlar arasındaki fark yaklaşık $\pm 0,20 \log K$ birimi olarak bulunmuştur. Ayrıca, protonasyon sabitlerine çözücü bileşiminin ve molekül yapısının etkiside incelemişlerdir [13].

Kılıç ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmada, amonyak ve alifatik aminlerin protonasyon sabitleri ($\log \beta$) %10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 etanol-su karışımında 25°C'ta ve 0,1 M $NaClO_4$ 'lı ortamda potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Tayinlerde, hidrojen iyonu derişimini ölçecek şekilde kalibre edilmiş kombine pH elektrot sistemi kullanılmış ve $\log \beta$ değerleri PKAS bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır. Aminlerin $\log \beta$ değerlerinin etanol içeriğinin artmasıyla doğrusal olarak azaldığını ancak, %10, 70, 80 etanol ortamlarında elde edilen sonuçların bu doğrusal gidişe uymadığı gözlenmiştir [14].

Doğan ve arkadaşları tarafından 2002’de yaptığı bir çalışmada ise glisin, L-alanin, L-valin, L-lösin, L-fenilalanin, L-serin, ve L-metioninin etil ve metil esterlerinin protonasyon sabitleri su ortamında potansiyometrik titrasyon yöntemiyle tayin edilmiştir. Titrasyonlar 25°C’ta ve 0,10 M NaCl’lü ortamda yapılmıştır. PKAS bilgisayar programı ile stokiometrik protonasyon sabitleri hesaplanmış ve amino asit esterlerinin bazikliği yönünden tartışılmıştır. Amino asit esterlerinin sabitleri incelendiğinde, etil esterlerin protonasyon sabitlerinin daha büyük olduğu görülmüş ve bunun etil grubunun metil grubuna göre indüktif olarak yapıya daha fazla elektron sağladığından yapıdaki azot atomunun elektron yoğunluğunu artırmasından kaynaklandığı yorumu yapılmıştır [15].

2001 yılında Siegfried ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, iki tane dört dişli pirazolat ligandının protonasyon sabitleri 25°C’ta iyonik şiddeti 0,5 M KNO₃ olan sulu çözeltilerde tayin edilmiş ve dört ayrı protonasyon sabiti TITFIT bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmış ve sabitler bu ligandın Ni(II), Zn(II) ve Cu(II) ile oluşturdukları komplekslerin kararlılık sabitlerini hesaplamada kullanılmıştır. Pirazolat ligandının protonasyon sabitleri Çizelge 1.4’de verilmiştir [16].

Çizelge 1.4 L’ nin 25°C’ta 0,5 M KNO₃ ortamındaki protonasyon sabitleri [16]

	pK _H
LH ₄ ⁴⁺	8,58
LH ₃ ³⁺	9,34
LH ₂ ²⁺	9,76
LH ⁺	10,39

Partanen ve çalışma arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılan bir çalışmada, 25°C’ta sulu NaCl ve KCl ortamında, benzoik asidin iyonlaşma sabitini çeşitli iyonik şiddetlerde tayin etmişler ve bunlardan yararlanılarak termodinamik sabitleri hesaplamışlardır. Yöntem olarak potansiyometrik titrasyon yöntemi kullanmışlardır. Araştırmacılar benzoik asidin termodinamik iyonlaşma sabitinden ve çözeltinin iyonik şiddetinden yararlanarak sulu seyreltik NaCl ve KCl çözeltilerinde benzoik asidin stokiometrik sabitinin hesaplamak için eşitlikler türetmişlerdir [17].

Martinez ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada, bazı β -bloker maddelerden atenolol, oksprenolol, timolol ve labetalolün asit-baz denge sabitleri otomatik potansiyometrik titrasyonla belirlemişlerdir. Bileşiklerin çözünürlük problemlerini önlemek için pK değerleri suda ve su-metanol (% 20 metanol) ortamında elde edilmiştir. pK değerlerinin önce Gran yöntemi ile yapılmış ve sonra yeni bir bilgisayar programı olan LETAGROP bilgisayar programı ile bulunmuştur. Bileşiklerin pK değerleri hem grafiksel hem de sayısal yöntemlerle değişik iyonik ortamlarda hesaplanmış ve birbirleriyle uyumlu oldukları gözlenmiştir [18].

Köseoğlu ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada, α -amino asitlerde çözücü etkisi hakkında daha fazla bilgi edinmek amacı ile 10 tane α -amino asidin stokiyometrik protonasyon sabitleri çeşitli dioksan-su ortamlarında potansiyometrik olarak 0,1M iyonik şiddetli ortamda ve 25°C'ta belirlemişlerdir. Çalışılan amino asitler L-izolösin, glisin, DL-alanin, DL-valin, L-lösin, DL-fenilalanin, L-serin, L-treonin, L-asparagin ve L-glutamindir. Çalışılan ortamlar; su ortamı ve % 10, 20, 30, 40, 50, 55 ve 60 dioksan içeren dioksan-su ortamlarıdır. Çalışılan bütün amino asitler için anyonik formun protonasyon dengeleri ile ilişkili olan $\log K_1$ değerlerinin çözücü bileşiminin değişmesi ile hemen hemen hiç değişmediği gözlenmiştir. Ancak katyonik formun oluşum dengelerine karşılık $\log K_2$ değerlerinin ise karışımdaki dioksan bileşimi arttıkça arttığı gözlenmiştir. Bu sabitlerdeki değişimler spesifik çözünen çözücü etkileşimleri ve amino asitlerdeki yapısal değişimler temel alınarak incelenmiş ve ayrıca bu amino asitlerin dipolar iyonik türün nötral türe oranı da tartışılmıştır [19].

1999 yılında Arán ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hem pirazol hem de 1-benzil pirazolün türevlerinin, iki seri 26 üyeli dioksatetraamin ve hekzaamin heterosiklofanların asit-baz davranışları araştırılmıştır. Protonasyon sabitleri potansiyometrik yöntemle pH 2-11 aralığında hesaplanmıştır. Herbir bileşik için protonasyon sabiti sayısı, yan zincirdeki azot atomları sayısına eşittir. Potansiyometrik titrasyonla elde edilen verilerden SUPERQUAD bilgisayar programı kullanılarak protonasyon sabitleri hesaplanmıştır. Elde edilen protonasyon sabitleri literatürde daha önce elde edilen değerlerle karşılaştırılmış ve yapı ile protonasyon sabitleri arasında ilişki kurulmuştur. İnceledikleri bileşiklerin pek çoğu için molekül başına altı ayrı protonasyon sabiti hesaplayabilmişlerdir. Yapıdaki pirazol halkasındaki azotlara protonların bağlanmadığını ve halkadaki protonunun koparılamadığını göstermişlerdir [20].

Sanna ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılan bir çalışmada, sulu oksovanadyum(IV) ve birkaç diazol türevi (imidazol-4-asetik, imidazol-4,5-dikarboksilik ve pirazol-3,5-dikarboksilik asit) arasındaki kompleks oluşumları sulu ortamda, pH-potansiyometrik ve spektroskopik teknikler kullanılarak incelenmiştir. $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ 'ta, iyonik şiddeti 0,2 M KCl olacak şekilde ayarlanmış sulu çözeltilerde çalışılmış ve protonasyon ve kompleks oluşum sabitleri hesaplanmıştır. Ligantların protonasyon sabitleri pH 2,0-11,0 aralığında elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrilerindeki verilerden hesaplanmıştır. Titrasyonlar, incelenen ligantların önce bazik çözeltilerinin hazırlanması ve sonra hidroklorik asit çözeltisi ile geri titre edilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen protonasyon sabitleri ile incelenen imidazol karboksilik asitlerin yapıları arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Pirazol dikarboksilik asit için iki protonasyon sabiti elde edilmiş bunlardan birinin pirazol halkasındaki azota, diğeri ise karboksilat gruplarından birine ait olduğu söylenmiştir [21].

Partanen'in 1998'de yapmış olduğu çalışma, glisinin sodyum klorürlü ortamda 298,15 K'de potansiyel ölçümlerine dayanarak stokiyometrik iyonlaşma sabiti tayini ile ilgilidir. Bu çalışmada bulunan sonuçların daha önce bulunan sonuçlarla uyumlu olduğu söylenmiştir. [22].

1998 yılında Weller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 1,1'-[(1H-pirazol-3,5-diel)bis(metilen)]bis(oktahidro-1H-1,4-triazonin) protonasyon sabiti ve Cu^{2+} ile verdiği komplekslerin kararlılık sabitleri 25°C 'ta ve 0,5 M KNO_3 'lü ortamda potansiyometrik titrasyonla tayin edilmiştir. Titrasyon verilerinden TITFIT bilgisayar programı kullanılarak protonasyon sabitleri hesaplanmıştır. Elde edilen değerlerden yararlanarak protonun hangi gruplara bağlanabildiğini yani hangi sabitin hangi gruba ait olduğunu irdelemişlerdir. Bu değerleri kompleks oluşumu ile de ilişkilendirmişlerdir [23].

Büyük'ün 1997'de yaptığı çalışmada, bazı alifatik diaminlerin protonasyon sabitleri su ve %10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 etanol içeren etanol-su karışımlarında potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Titrasyonlar, kombine pH elektrodu kullanılarak ve 25°C 'ta azot atmosferinde yapılmış ve deney çözeltilisinin iyonik şiddeti sodyum perklorat ile 0,1 M'a ayarlanmıştır. Protonasyon sabitleri PKAS bilgisayar programı ile hesaplanmıştır. Bütün diaminlerin birinci ve ikinci protonasyon sabitlerinin ($\log K_1$ ve $\log K_2$) değerlerinin artan etanol yüzdesi ile azaldığı gözlenmiştir [24].

Kavak'ın 1997'de yaptığı çalışmada, amonyak ve bir seri primer, sekonder, tersiyer alifatik aminin stokiyometrik protonasyon sabitleri %10, 20, 30, 40, 50, 60 dioksan içeren dioksan-su karışımlarında potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Titrasyonlar, 25°C 'ta azot atmosferinde ve modifiye edilmiş kombine cam pH elektrodu kullanılarak 0,1 M sodyum

perkloratlı ortamlarda yapılmıştır. Protonasyon sabitleri hem oluşum eğrilerinden yararlanarak, hem de PKAS bilgisayar programı ile hesaplanmış. $\log\beta$ değerlerinin çözücü karışımındaki dioksanın mol kesri arttıkça azaldığı görülmüştür [25].

1994 yılında Köseoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bazı süstitüe salisiden anilinlerin protonasyon sabitleri etanol-su karışımlarında 0,1 M iyonik şiddetli ortamda 25°C'ta tayin edilmiştir. Potansiyometrik yöntem kullanılmış ve sabitler Martell ve Motekaitis tarafından yapılan PKAS bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır. Schiff bazlarının protonasyon sabitleri, ortamın dielektrik sabiti ve süstitüent etkisi ele alınarak açıklanmıştır. Ayrıca, Schiff bazlarındaki süstitüentlerin protonasyon sabitlerine etkisi, Hammett eşitliği kullanılarak tartışılmıştır [26].

Azab ve arkadaşlarının 1994'te yaptıkları bir çalışmada, amino asitlerden L-histidin, pirolin ve triptofanın iyonlaşma sabitlerini $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ 'ta potansiyometrik pH titrasyonu ile suda ve çeşitli su-organik çözücü ortamlarında tayin etmişlerdir. Kullanılan organik çözücüler metanol, etanol, N,N-dimetil formamit, dimetil sülfoksit, aseton ve dioksanır. Çözücü metanol ve etanolle zenginleştirilerek ortamın dielektrik sabitinin değiştirilmesinin, çalışılan amino asitlerin pK değerleri üzerine az bir etkisi olduğu gözlenmiştir [27].

Canel'in 1993'de yaptığı çalışmada, salisilaldehit ile anilin ve çeşitli süstitüe anilinlerden hazırlanan Schiff bazlarının stokiyometrik basamak protonasyon sabitleri ve bunların bakır(II) komplekslerinin toplam kararlılık sabitleri su-dioksan ortamlarında potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Titrasyonlar 25°C'ta, azot atmosferinde ve 0,1 M sodyum perkloratlı ortamda modifiye edilmiş kombine pH elektrodu kullanılarak yapılmıştır. Protonasyon sabitleri, hem oluşum eğrileri, hem de PKAS bilgisayar programları kullanılarak; kararlılık sabitleri ise oluşum eğrileri kullanılarak tayin edilmiştir. Bütün Schiff bazları için ikinci basamak protonasyon sabiti ($\log K_{\text{NH}}$) ile dioksan yüzdesi arasında doğrusal bir ilişki olduğu gözlenmiştir [3].

Başgut'un 1993'de yaptığı çalışmada, piridin ve bir seri mono ve di-süstitüe piridin protonasyon sabitleri % 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 (v/v) etanol-su karışımında 25°C'ta ve 0,1 M iyonik şiddetli ortamda, potansiyometrik yöntemle tayin edilmiş ve PKAS bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır. Piridinlerin $\log\beta$ değerleri etanol yüzdesinin artmasıyla doğrusal olarak azalmaktadır; ancak, sudaki ve %80 etanol ortamdaki bu değerler bu gidişe uymamaktadır. Buradan, çözücü-çözünen etkileşmesinin protonasyon dengelerinde oldukça önemli olduğu sonucu çıkarılmıştır [28].

Uguagliatti ve Canovese 1991'de yaptıkları bir çalışmada, süstitüe 3-hidroksipiridinden türeyen diprotik asitin makroskopik ve mikroskopik iyonlaşma sabitlerini belirlemişler, makroskopik sabitlerin potansiyometrik ve spektrofotometrik titrasyon verilerinden elde edildiğini göstermişlerdir. Potansiyometrik olarak elde edilen makroskopik iyonlaşma sabitleri $pK_1 = 8,40 \pm 0,04$ ve $pK_2 = 3,90 \pm 0,02$ olarak bulunmuş, spektrofotometrik titrasyonlarla elde edilen değerlerin de potansiyometrik olarak bulunan değerlerle uyumlu olduğu söylenmiştir [29].

Shukla ve arkadaşları tarafından 1991 yılında yapılan çalışmada, 2,3-dimetil-1-fenil-pirazol-5-on'un (HDPP) termodinamik proton-ligant iyonlaşma sabitleri $^T pK_a$ % 0-40 (v/v) dioksan-su karışımında 25°C ve $35 \pm 0,1^\circ\text{C}$ 'ta 0,1 M potasyum hidrojen ftalat içeren ortamda her bir su-organik çözücü karışımı için deneysel pH düzeltmelerinin uygulandığı pH ölçümü tekniğiyle tayin edilmiştir. Saf sudaki $^T pK_a$ değerlerini belirlemek için hem ekstrapolasyon hem de en küçük kareler yöntemi kullanılmıştır. HDPP 11,4 ile 13 arasında $^T pK_a$ değerine sahip çok zayıf monoprotik asit olduğu görülmüş ve $^T pK_a$, ortamın dielektrik sabitinin tersiyle doğrusal olarak değişmediği gözlenmiştir. Ancak, dioksanın mol kesrine (n_2) karşı $^T pK_a$ 'nın grafiğinin belli bir sıcaklıkta doğrusal olduğu bulunmuştur. Sıcaklık ve ortam etkileri de ayrıntılı olarak çalışılmıştır [30].

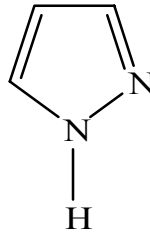
Garrone ve arkadaşları tarafından 1989 yılında yapılan bir çalışmada, 3-, 4-, ve 5-amino-1-(süstitüefenil) pirazollerinin iyonlaşma sabitleri %10 (v/v) etanol-su ortamında potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Titrasyonlar 25°C 'ta ve azot atmosferinde HCl ve KOH kullanılarak gerçekleştirilmiş ve çözeltilerin iyonik şiddetleri KNO_3 ile 0,05 M'a ayarlanmıştır. Hidrojen iyonu derişimi bir cam ve kalomel elektrot çifti ile ölçülen potansiyellerden hesaplanmıştır. Protonasyon sabitlerinin sayısal değerleri ise Albert ve Serjeant'ın verdiği yöntemle göre hesaplanmıştır [31].

Niazi ve Mollin 1987'de yaptıkları bir çalışmada, bazı amino asitlerin iyonlaşma sabitlerini etanol-su karışımlarında çeşitli iyonik şiddetlerde potansiyometrik ve spektrofotometrik olarak tayin etmişlerdir. Amino asitlerin pK değerlerinin çözücü bileşimiyle değişimi incelenmiş, eğrilerin %30 etanol ortamı için bulunan değerlerde bir minimumdan geçtiği bulunmuştur. Sabitlerin çözücü bileşimi ile değişiminden yararlanılarak, bu asitler için dipolar iyonik türün nötral türe oranları tartışılmıştır [32].

2. KURAMSAL TEMELLER

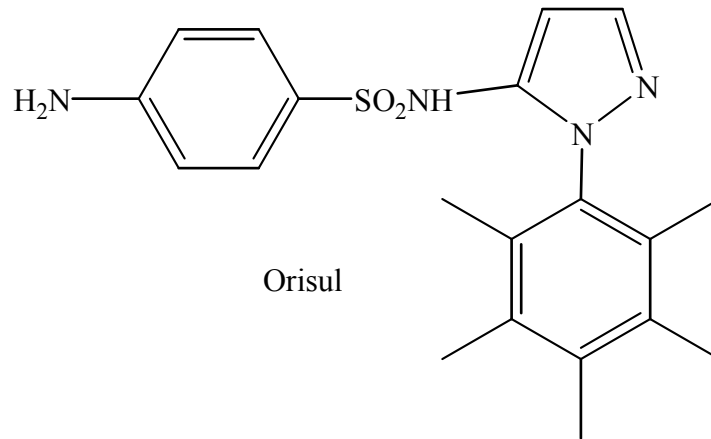
2.1 Pirazol Karboksilik Asitler ve Genel Özellikleri

Bu çalışmada incelenen pirazol türevleri çeşitli amaçlar için kullanılan önemli bileşikler sınıfındadır. Bunların önemini gösteren bazı örnekler aşağıda verilmiştir. Pirazol kimyasına olan ilgi, pirazol türevlerinin antipretik (ateş düşürücü) etkisinin keşfedilmesiyle (Knorr,1884) başlamıştır. Bu etkisi sonucu bileşiğin isimlendirilmesinde antipirin adı günümüzde de kullanılır [33]. Pirazollerin genel formülü Şekil.2.1’de verilmiştir.



Şekil 2.1 Pirazol’ün genel formülü

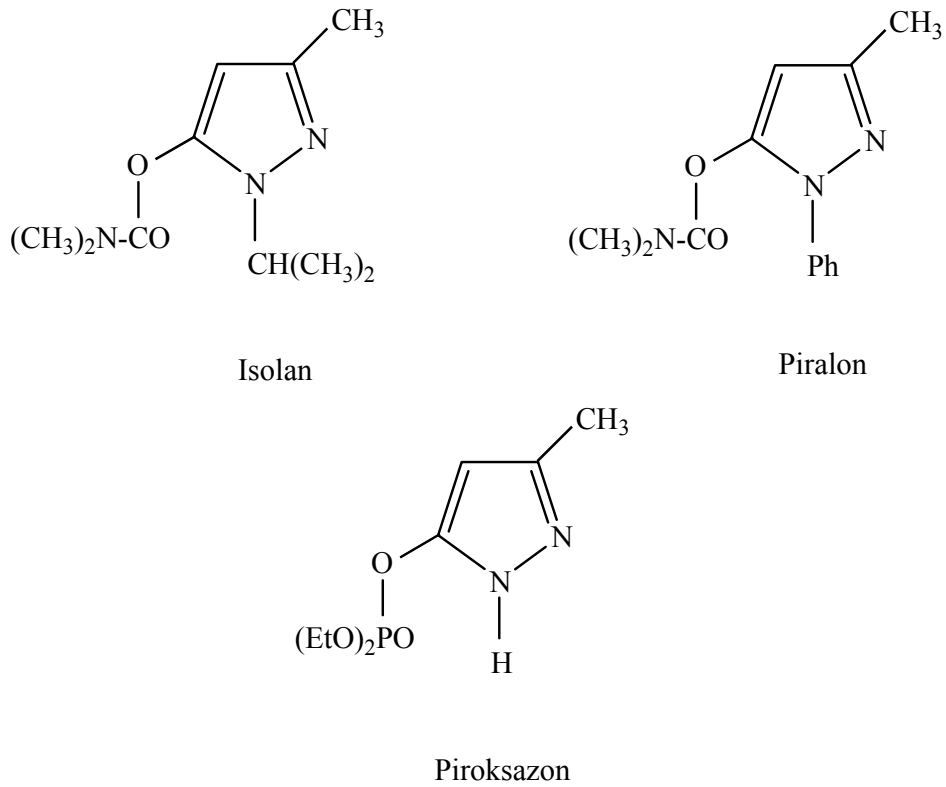
Alkil pirazoller çok önemli olan bakteriyostatik, bakteriyosidal ve fungisidal etkiler gösterirler [34]. Özellikle, pirazol halkası içeren sulfonamidler, örneğin Orisul, (Şekil 2.2) bakteriyostatik etki göstermektedir [35, 36].



Şekil 2.2 Pirazol halkası içeren Orisul

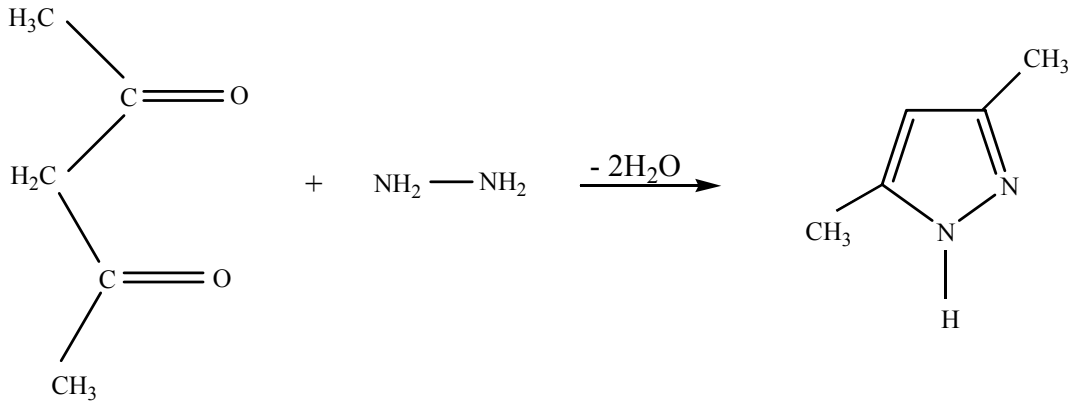
Alkil ve aril pirazollerin merkezi sinir sistemi üzerinde de etkisi olduğu bildirilmiştir [35]. Ayrıca, pirazol ve pirazol türevlerinin, birçok enzim üzerindeki

aktivitesi araştırılmıştır. Örneğin, karaciğerde bulunan alkoldehidrogenaz, tirozinaminotransferaz enzimleri üzerinde inhibisyon etkisi denenmiştir [36, 37]. Pirazol halkası içeren sterioidal yapıdaki bileşiklerin psikofarmakolojik maddeler olabilmeleri de ileri sürülmüştür. Ayrıca, primidino pirazoller de kansere karşı mücadele amacıyla geliştirilmiştir [38]. Dimetil karbamat ve 5-hidroksipirazolun dialkil fosfatı pratikte kolin esterlerinin inhibe edilmesinde kullanılır. Özel isimleri Isolan, Pirofan ve Piroksazon olan pirazol türevleri Şekil 2.3'de gösterilen, farmakolojik açıdan çok toksik olup bunlar sistematik insektisit olarak kullanılmaktadır [35].



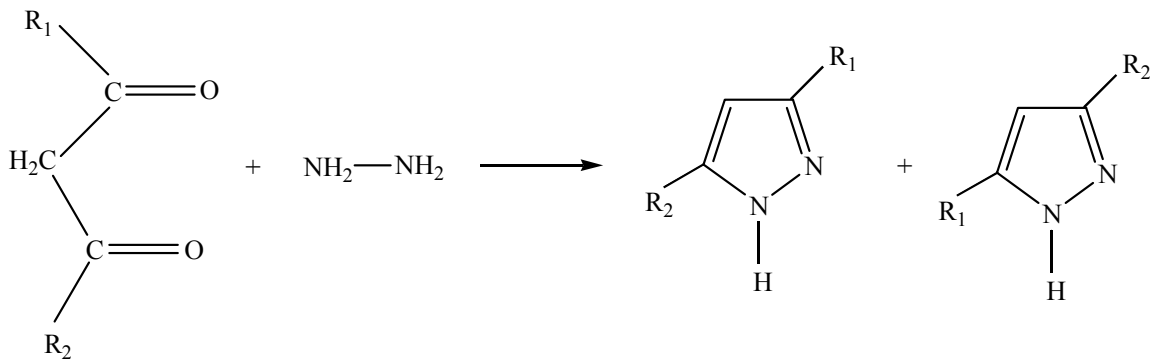
Şekil 2.3 Bazı önemli pirazol türevleri

Pirazol ve türevlerinin en fazla kullanılan sentez yolu; bir asidin varlığında hidrazin ya da mono substitue hidrazin ile β -diketon (Şekil 2.4) reaksiyonudur [39].



Şekil 2.4 Pirazol'ün sentez reaksiyonu

Bu yöntem, simetrik olmayan β -diketonların kullanımında, izomerik pirazol oluşumu nedeniyle simetrik olmayan pirazol türevi sentezlemek için (Şekil 2.5) uygun değildir [40].



Şekil 2.5 Simetrik olmayan β -diketon ile pirazol'ün sentez reaksiyonu

Pirazol türevlerinin biyolojik ve kemoterapik yönden önemi de bilinmektedir [41]. Pirazol halkası bulunduran bisiklik yapıdaki heterosistemlerden bazılarının, özellikle bir kısım pirazolo-piridazin türevlerinin biyolojik aktiviteleri sebebiyle bazı hastalıkların tedavisinde kullanıldıkları da rapor edilmiştir [42]. Diğer taraftan, 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion'un ve etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat'ın, fenil hidrazin türevleri ile reaksiyonları sonucunda çeşitli pirazol-3-karboksilik asitler yakın zamanda sentezlenmiştir. Daha sonra bu asitlerin ileri kademe reaksiyonları araştırılmıştır [43-46]. Sentezlenen bu bileşiklerin yapı aydınlatılmasında çeşitli spektroskopik yöntemlerde kullanılmıştır [46-49].

2.2 Denge Sabitleri

Kimyasal dengenin en basit tanımı ileriye ve geriye doğru olan reaksiyonların birbirini dengelemesi olarak verilebilir. Aslında ileri ve geriye doğru olan reaksiyonların hızları birbirine eşit olduğu anda denge kurulmuştur:



Tek basamaklı bir reaksiyonun hızı şu şekilde verilebilir:

$$\text{Hız}_{\text{ileri}} = k a_A^a a_B^b \quad (2.2)$$

$$\text{Hız}_{\text{geri}} = k' a_C^c a_D^d \quad (2.3)$$

Dengede iki hız birbirine eşit olacakları için

$$K_d = \frac{k}{k'} = \frac{(a_C^c a_D^d)}{(a_A^a a_B^b)} \quad (2.4)$$

K_d denge sabitidir.

Belli bir sıcaklıkta oluşan dengelerin denge sabitleri, genellikle ya türlerin aktivite oranları veya derişim oranları cinsinden verilir. Aktivite oranları cinsinden ifade edilen sabitler, *termodinamik denge sabiti* adını alır ve iyonik ortamdan bağımsızdır.

$$K_d = \frac{(a_C^c a_D^d)}{(a_A^a a_B^b)} \quad (2.4)$$

Derişim oranları cinsinden ifade edilen sabitlere ise, *stokiyometrik veya derişim denge sabitleri* denir ve sadece özel bileşimdeki bir çözelti için geçerlidir. Derişim oranları cinsinden olan denge sabitleri aşırı miktarda tuz yanında tayin edilirse, aktivite katsayılarının ortamdaki türlerin derişiminden bağımsız olduğu ve sadece uygun elektrolitin cinsine ve derişimine bağlı olduğu varsayılabilir. Bu şartlar altında elde edilen, stokiyometrik denge sabitleri aynı zamanda termodinamik denge sabitleri olarak ele alınabilir ki; bu sabitler belli bir iyonik şiddette, ortamda bulunan türlerin derişiminin sıfır olduğu ve bütün türlerin aktivite katsayılarının birim olduğu standart haldeki sabitler olarak düşünülebilir.

$$K_c = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (2.5)$$

Bu uygulamanın, denge sabiti ölçümünü kolaylaştırması dışında, başka üstünlükleri de vardır. Örneğin, ilgili büyüklükler doğrudan kararlılık ve iyonlaşma sabiti hesaplamalarında kullanılan kütle denkliği eşitliklerinde yerlerine yazılabilir. Ayrıca, potansiyometrik olarak bulunan derişim büyüklükleri, diğer yöntemlerle bulunan değerlerle karşılaştırılabilir [3].

Denge sabitleri birkaç farklı şekilde ifade edilebilir. Bunlar arasında ayrışma (dissosiyasyon) sabitleri, basamaklı ayrışma sabitleri, iyonlaşma sabitleri, hidroliz sabitleri, yer değiştirme sabitleri, izomerleşme sabitleri, karışık ligant sabitleri, karışık metal iyon kompleks oluşum sabitleri sayılabilir. Kullanılan denge sabitlerinin çok sayıda olması, bu konu ile ilgili araştırma sonuçları verilirken denge sabitlerinin hangi dengelere ait olduğu açıkça belirtilmesi gerektiğini göstermektedir. Günümüz literatüründe sonuçlar verilirken en çok kullanılan ifade, zayıf asitler ve zayıf bazlar için iyonlaşma sabitleri ve protonasyon sabitleridir [50-53].

Denge sabitlerinin tayin edilmesinin sebeplerinden bazılarını kısaca şöyle sıralamak mümkündür:

- Bir maddenin denge sabitleri kullanılarak bunların hangi pH'da hangi türünün ne oranda bulunabileceği hesaplanabilir.
- Genellikle, bir maddenin farklı iyonik türleri farklı UV spektrumuna sahip olduğundan uygun bir pH seçilerek bu maddenin spektrofotometrik olarak nicel tayini yapılabilir. Bunun için de denge sabitinin bilinmesi gerekir.
- Denge sabitlerinin bilinmesi preparatif kimyada da çok önemlidir. Çünkü, bir maddenin iyonlaşma sabitleri yardımıyla, en az iyonlaştığı pH aralığı bulunarak maksimum verimle izole edilebileceği şartlar tayin edilir.
- Denge sabitleri, yeni sentezlenen bir maddenin yapısının tayin edilmesinde de yardımcı bilgiler verebilir. Teorik olarak hesaplanan denge sabiti, deneyle bulunan değere uyuyorsa teklif edilen yapının olma olasılığı vardır.
- Çeşitli maddelerden değişik pH'larda tampon çözeltiler hazırlamak için de, denge sabitlerinin bilinmesi şarttır.

2.3 Denge Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Yöntemler

Dengede mevcut olan türlerden en az birinin derişimini, makul bir doğrulukla tespit edebilen herhangi bir yöntem, deneysel çözeltinin bilinen bileşimi ile birlikte kullanıldığında dengede bulunan diğer türlerin derişimini ve dolayısıyla denge sabitlerinin hesaplanmasını mümkün kılan bilgiyi sağlar. Yeterince geniş derişim aralığında yeterli sayıda denge ölçümü yapılırsa, kullanılan reaksiyon şartlarında geçerli iyonlaşma sabitlerinin doğru değerleri elde

edilebilir. Kullanılabilecek yöntemler arasında potansiyometri, spektrofotometri, kolorimetri, polarografi, nükleer magnetik rezonans gibi yöntemler sayılabilir [50-53]. Bu çalışmada, denge sabitlerinin hesaplanmasında potansiyometrik yöntem kullanıldığı için bu yöntem üzerinde kısaca durulacaktır.

2.4 Potansiyometrik Yöntem

Galvanik hücrelerin potansiyellerinin ölçülmesi, 19.yy'ın sonlarında metal ve hidrojen iyonlarının aktivitelerini tayin etmek için ve bir takım metal iyonu ve komplekslerinin araştırılmasında kullanılmıştı [51]. Potansiyometrik yöntem, akım geçmeyen bir elektrokimyasal hücrenin potansiyelinin ölçümüne dayanan bir yöntemdir. Potansiyometrik yöntem, o zamandan beri çözelti kimyasının çeşitli dallarında yaygın olarak kullanılmaktadır. İyonlaşma denge ölçümlerinde kullanılabilecek en kolay ve başarılı yöntemlerden biri potansiyometridir.

Hücredeki potansiyeller iki ana tip olaydan kaynaklanır:

- 1) Yükseltgenme-indirgenme dengeleri.
- 2) Membranın iki tarafında derişim farkının oluşumu.

Asit-baz reaksiyonları, bilindiği gibi, proton aktarım reaksiyonlarıdır. Kullandığımız elektrot hidrojen iyonuna seçici bir elektrot olursa, potansiyometriyi kullanarak denge sabitini hesaplayabiliriz.



gibi bir yükseltgenme-indirgenme dengesinde Nernst eşitliği yazılacak olursa;

$$E = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln \frac{(a_C^c a_D^d)}{(a_A^a a_B^b)} \quad (2.7)$$

Ortamın iyonik şiddeti sabit tutulacak olursa, Nernst eşitliği şu hali alır:

$$E = E^{0'} - \frac{RT}{nF} \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (2.8)$$

Burada $E^{0'}$ formal elektrot potansiyelidir ve aşağıdaki şekilde verilir:

$$E^{0'} = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln \frac{\gamma_C^c \gamma_D^d}{\gamma_A^a \gamma_B^b} \quad (2.9)$$

Potansiyometrik yöntemle, hücrenin potansiyeli ölçülerek denge sabiti hesaplanabilir. Denge sabitleri hesaplanırken bir takım veri setinden yararlanmak gerekir ki, bu da denge sabitinin güvenilirliği ve doğruluğu açısından önemlidir. Bu nedenle, potansiyometrik titrasyon tekniği kullanılmalıdır [53].

2.5 İyonlaşma ve Protonasyon Dengeleri ve Sabitlerinin Hesaplanması

Protonasyon dengeleri; çözültide yüklü veya yüksüz bir baza bir veya daha fazla proton bağlanması sonucu oluşan dengelerin denge sabitleridir. Bu sabitlere *protonasyon sabitleri* adı verilir. Bu sabitlerin tersi ise *iyonlaşma sabitleridir*. Bu bölümde yeni sentezlenen pirazol karboksilik asitlerin iyonlaşma dengelerinin denge sabitlerinin, potansiyometrik olarak tayin edilme yöntemleri üzerinde durulacaktır.

2.6 Tek Basamaklı İyonlaşma ve Protonasyon Dengeleri

HA şeklinde monoprotik bir asit ile proton arasında, iki farklı denge yazılabilir. Birincisi HA'nın iyonlaşma dengesi



İkincisi ise A'nın protonasyon dengesi olan



dır. Kolaylık olması açısından yükler gösterilmemiştir. Eşitlik 2.10'un denge sabiti, HA'nın iyonlaşma sabiti adını alır ve K_a , K_{diss} veya sadece K ile gösterilir. Bunun tersi olan Eşitlik 2.11'in denge sabiti için ise, HA'nın protonasyon sabiti, oluşum sabiti veya kararlılık sabiti gibi ifadeler kullanılmakta olup genellikle β , K_1 veya K ile gösterilir. İlgili cebirsel işlemler daha genel ve daha az yorucu olduğu için, burada söz konusu dengeler, Eşitlik 2.11'de olduğu gibi oluşum reaksiyonları yani protonasyon dengeleri şeklinde incelenmiştir. Ancak, pek çok kimse asitlerin iyonlaşma sabitlerine daha aşina olduğundan iyonlaşma ve protonasyon sabitleri arasında aşağıdaki gibi bir ilişkinin olduğu akıldan çıkarılmamalıdır:

$$\beta = \frac{[HA]}{[H][A]} = \frac{1}{K} \quad (2.12)$$

Burada; β HA'nın oluşumuna ait oluşum sabitini, K ise HA'nın iyonlaşma sabitini ifade etmektedir.

Asit-baz dengelerini incelemek ve iyonlaşma veya protonasyon sabitlerini tayin etmek için çözültideki denge durumunu bozmadan, dengedeki türlerin aktivitesini, derişimini veya

bütün bir çözeltinin herhangi bir özelliğini ölçen fiziksel yöntemler kullanılır. Çalışmamızda, en yaygın kullanılan ve en uygun bir yöntem olarak kabul edilen potansiyometrik yöntem kullanılmıştır. Potansiyometrik yöntemlerden ise, cam elektrotla hidrojen iyonunun aktivitesini değil derişimini ölçmeye dayanan teknik kullanıldığında, [H] derişimi bilindiği takdirde HA'nın protonasyon ve iyonlaşma sabitinin hesaplanması için gerekli aşağıdaki ifadelerden yararlanılır. K ve β 'nin hesaplanabilmesi için, [H]'ın potansiyometrik olarak ölçüldüğünü varsayarak, [HA] ve [A]'nın sayısal değerlerinin bilinmesi gerektiği açıktır. Burada, HA ve A konjüge asit-baz çiftlerini göstermektedir.

A ve H içeren türlerinin analitik derişimleri olan c_{HA} ve c_H 'ın bilindiği bir sulu çözelti için aşağıdaki kütle denkliği ifadeleri yazılabilir:

$$c_{HA} = [HA] + [A] \quad (2.13)$$

$$c_H = [H] + [HA] - [OH] \quad (2.14)$$

Eşitlik 2.13'den [HA], ve

$$K_{su} = [H] [OH] \quad (2.15)$$

dan [OH] alınarak Eşitlik 2.14'de yerine konup düzenlenirse

$$[HA] = c_H - [H] + K_{su} [H]^{-1} \quad (2.16)$$

elde edilir. Çözeltinin stokiyometrisinden bilinen c_H ve ölçülen [H] değerleri kullanılarak Eşitlik 2.16'dan [HA] hesaplanır. Ayrıca Eşitlik 2.13'den ve çözeltinin stokiyometrisinden bilinen c_{HA} 'dan yararlanarak

$$[A] = c_{HA} - [HA] \quad (2.17)$$

bulunur. Ölçülen [H] ve hesaplanan [HA] ve [A] değerleri Eşitlik 2.12'den yerine konarak iyonlaşma veya protonasyon sabitleri (K veya β) bulunur. Bu şekilde protonasyon sabitlerinin tayini ve hesaplanması çok kolay gibi gözükmektedir. Fakat bazı genel problemler söz konusudur: (i) Potansiyometrik olarak [H] ölçülebilir mi? (ii) Potansiyometrik olarak hidrojen iyonları aktivitesi ölçülüyorsa bu yöntemi modifiye ederek [H] değerleri nasıl hesaplanabilir? (iii) c_{HA} ve c_H 'ın veya her ikisinin de değiştirilmesinin uygun deneysel tekniği nasıl olmalıdır? (iv) Ölçümlerden bu sabitlerin değerleri en iyi şekilde nasıl elde edilebilir? Bütün bu problemlerin gözönüne alınacağı, bir teknikle denge sabitleri hesaplanmalıdır.

2.7 İyonlaşma ve Protonasyon Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Hücrenin Kalibrasyonu

Stokiyometrik iyonlaşma sabitlerini tayini amaçlandığından, kullanılan cam elektrodun hidrojen iyonu aktivitesi yerine hidrojen iyonu derişimini ölçecek şekilde ayarlanması gerekmektedir [54]. Bunun için potansiyometrik titrasyon hücresinin kalibrasyonu yapılmalıdır. Kalibrasyon işlemi kısaca şöyle yapılmaktadır:

Referans yarı-hücre || sabit iyonik şiddette deney çözeltisi | H⁺ na duyarlı elektrot (2.18)

J

gibi bir hücrede H⁺ derişimi iyonik şiddetin ayarlanmasında kullanılan inert tuzun derişiminden küçük olmak şartıyla [H] potansiyometrik olarak tayin edilebilir. Önce hücre, aynı iyonik ortamda, H_i derişiminde V_a hacmindeki kuvvetli asidin, B_i derişimindeki kuvvetli bazın V_B hacmi ile titre edilerek kalibre edilir.

Titrasyonun herhangi bir noktasındaki c_H şöyle hesaplanır:

$$c_H = \left(\frac{V_a \cdot H_i - V_B \cdot B_i}{V_a + V_B} \right) = [H] \quad (2.19)$$

Şimdi, Nernst eşitliğinden 2.18 hücresinin EMK' i şöyle verilebilir:

$$E_{hücre} = \text{sabit} + E_j + RTF^{-1} \ln a_H \quad (2.20)$$

$$a_H = \gamma_H [H] \quad (2.21)$$

olduğundan

$$E_{hücre} = \text{sabit} + E_j + RTF^{-1} \ln[H] + RTF^{-1} \ln \gamma_H \quad (2.22)$$

yazılır. Burada; E_j, j temasındaki sıvı-temas potansiyelidir. Eşdeğerlik noktasından önce c_H ≈ [H] olduğundan aşağıdaki gibi hesaplama yapılabilir:

$$E^{0'} = E_{hücre} - RTF^{-1} \ln[H] = \text{sabit} + RTF^{-1} \ln \gamma_H + E_j \quad (2.23)$$

E^{0'} (=E⁰) nün sabit bir değere sahip olması, (RTF⁻¹ lnγ + E_j) nin de aynı zamanda sabit olduğunu gösterdiğinden dolayı, kalibrasyonun yapıldığı aralıktaki deneysel E_{hücre} değerinden [H]'ın hesaplanması için bir kalibrasyon sabiti olarak kullanılabilir. H⁺'nın toplam katyonların çok küçük kesrini oluşturduğu ortamlarda E^{0'} değerinin gerçekten çoğu kez sabit olduğu bulunmuştur. Daha asidik çözeltilerde genellikle şu eşitlik geçerlidir:

$$E^0 = C + C'[H] \quad (2.24)$$

Burada C ve C' sabitlerdir. C ve C' değerleri tayin edildiği zaman Eşitlik 2.23 ve Eşitlik 2.24 ardışık yaklaştırma ile E değerinden $[H]$ 'ı hesaplamak için kullanılabilir [55, 56].

2.8 İyonlaşma ve Protonasyon Sabitlerinin Tayini İçin Deneysel İşlemler

HA sisteminin iyonlaşma sabiti K 'nın hesaplanabilmesi için c_H , c_{HA} ve $[H]$ değerlerinin gerekli olduğu Bölüm 2.6'da görülmüştü. c_H , c_{HA} ve $[H]$ parametrelerinden ibaret tek bir takıma ait değerlerin, bir HA-A tampon çözeltisinin $p[H]$ 'ı ölçerek elde edilmesi ve buradan da K değerinin hesaplanması açıkça mümkün görülmektedir; fakat, bu şekilde tayin kesin olarak doğru değildir. c_H ve c_{HA} değerleri pratikçe mümkün olan geniş aralıkta değiştirilmelidir. Böylece iyonlaşma sabitinin daha az hatalı bulunabileceği açıktır. Toplam derişimin en yüksek olacağı değer, maddelerin çözünürlüğüne bağlı olarak ve ortamın iyonik şiddeti göz önüne alınarak tespit edilir. Derişimlerin alt sınırı ise, incelenen dengelerin yanında ortamdaki diğer istenmeyen dengelerin ihmâl edilebileceği sınırlara kadar düşülebilir. Derişim sınırları bu şekilde tespit edildikten sonra, c_H ve c_{HA} değerlerinin geniş bir aralıkta değiştirilmesi pratikte aşağıdaki gibi titrasyon teknikleriyle yapılır:

1- A, kuvvetli asitle (HCl gibi) veya HA, kuvvetli bir bazla (NaOH gibi) titre edilerek, c_H değeri geniş bir aralıkta değiştirilir. Protonasyon sabitinin en iyi değerini bulabilmek için hem titre edicinin hem de deney çözeltisinin aynı iyonik şiddette hazırlanması gerekir. Bu titrasyonların herbirinde c_{HA} sadece seyrelmeyle değişir. Bu yüzden, farklı c_{HA} derişimlerinde c_H 'ın değiştirildiği birkaç titrasyon yapılır.

2- HA'nın bir çözeltisi veya kuvvetli bir asit çözeltisi A ile titre edilir.

3- c_H ve c_{HA} ayrı ayrı birbirinden bağımsız olamayacak şekilde, ortamın kendisi bir HA-A tamponuyla titre edilmek suretiyle değiştirilebilir. Bu durumda da farklı HA/A oranlarında titrasyon yapılmalıdır.

Titrasyonlar sırasında denge sabitleri sıcaklığa bağlı olduğundan, elbette sabit sıcaklık sağlamak için termostat kullanılmalı ve inert atmosfer sağlamak için de azot akımı altında çalışılmalıdır. Ayrıca, her titre edici ilavesinden sonra karıştırma işlemi manyetik karıştırıcı veya mekanik karıştırıcı ile yapılmalıdır. Titrasyonlarda kullanılan kimyasal maddelerin, mümkün olduğu kadar saf olması ve çözeltilerin derişimlerinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Özellikle, titrant olarak kullanılan baz çözeltisinin derişiminin tayini ve bu çözeltinin karbon dioksitli olup olmadığının tespiti oldukça önemlidir.

2.9 İyonlaşma ve Protonasyon Sabitlerinin Hesaplama Yöntemleri

Tek basamaklı bir iyonlaşma dengesinin denge sabitinin sayısal değerinin, prensip olarak bir takım c_H , c_{HA} ve $[H]$ değerlerinden elde edileceğini Bölüm 2.6’da gördük. Fakat, bu şekilde elde edilen bir sabitin; stok çözeltilerin iyi analizlenmemesi, titrasyon çözeltilerinin iyi hazırlanmaması, büretin ve potansiyometrenin yanlış okunması, hücrenin hatalı kalibrasyonu, hatalı elektrotların kullanılması, yanlış kimyasal ön bilgiler (reaksiyonun tek basamaklı olmaması gibi) ve bunlar gibi başka birçok hata kaynağından dolayı ne kadar hatalı olduğunu bilmemize imkan yoktur. Bu sabitin kesinliğini tayin etmemiz mümkündür; ancak, değer doğruluğunu deneysel olarak kontrol etme imkanımız yoktur. Bu yüzden, en makul yol çok sayıda c_H , c_{HA} ve $[H]$ değerleri takımını kullanarak sabitin “en iyi” değerini elde etmektir.

Konunun daha kolay anlaşılması için sabit bir iyonik ortamda c_H , c_{HA} ve $[H]$ değerlerinin makul takımlarının elde edildiğini (örneğin titrasyon tekniği ile) ve tek problemin stokiometrik iyonlaşma sabitinin en iyi değerini ve bunun kesinliğini elde etmek olduğunu varsayalım. Bunun için aşağıdaki gibi birkaç tip yaklaşım kullanılmaktadır [51].

2.9.1 Doğrudan hesaplama yöntemi

$[HA]$ ve $[A]$ değerleri her bir ölçüm takımlarından Eşitlik 2.13 ve Eşitlik 2.16 ile elde edilir, sonra herbir noktadan K değeri hesaplanır ve standart istatistikî yöntemlerle ortalama değer ve standart sapma bulunur.

2.9.2 Doğrusallaştırma yöntemi

Eşitlik 2.12 logaritmik olarak şöyle ifade edilir:

$$\log \frac{[HA]}{[A]} = \log \beta + \log [H] = -\log K + \log [H] \quad (2.25)$$

Bu, Henderson-Hasselbalch eşitliği kullanılarak $\log [HA]/[A]$ değerleri $\log [H]$ ’a karşı grafiğe geçirildiğinde eğimi 1 olan bir doğru elde edilir ve ordinat parçasından gerekli sabit bulunur. Grafikten veya en küçük kareler yöntemiyle $\log K$ ’daki hata sınırları hesaplanabilir.

2.9.3 Eğri çakıştırma yöntemi

Bu yöntemde, c_{HA} ’ın baz formundaki kesri olan α_0 ve asit formundaki kesri olan α_1 yardımcı fonksiyonlarından veya HA ’nın oluşum derecesi olan \bar{j} fonksiyonundan yararlanılır. Bu fonksiyonlar için aşağıdaki ifadeler yazılabilir:

$$\alpha_0 = \frac{[A]}{c_{HA}} = \frac{[A]}{[HA] + [A]} = \frac{1}{1 + \beta[H]} \quad (2.26)$$

$$\alpha_1 = \bar{j} = \frac{[HA]}{c_{HA}} = \frac{[HA]}{[HA] + [A]} = \frac{c_H - [H] + K_{su}[H]^{-1}}{c_{HA}} = \frac{\beta[H]}{1 + \beta[H]} = \frac{[H]}{K + [H]} \quad (2.27)$$

Bu eşitliklerden α_0 , α_1 (veya \bar{j})' in sadece $[H]$ ' in bir fonksiyonu olduğunu, c_H , c_{HA} ve $[A]$ 'ya bağlı olmadığı görülmektedir. Bu ifadelerde

$$h = \beta[H] = \frac{1}{K}[H] \quad (2.28)$$

Şeklinde normalize değişken kullanırsak

$$\alpha_0 = \frac{1}{1 + h} \quad (2.29)$$

ve

$$\bar{j} = \frac{h}{1 + h} \quad (2.30)$$

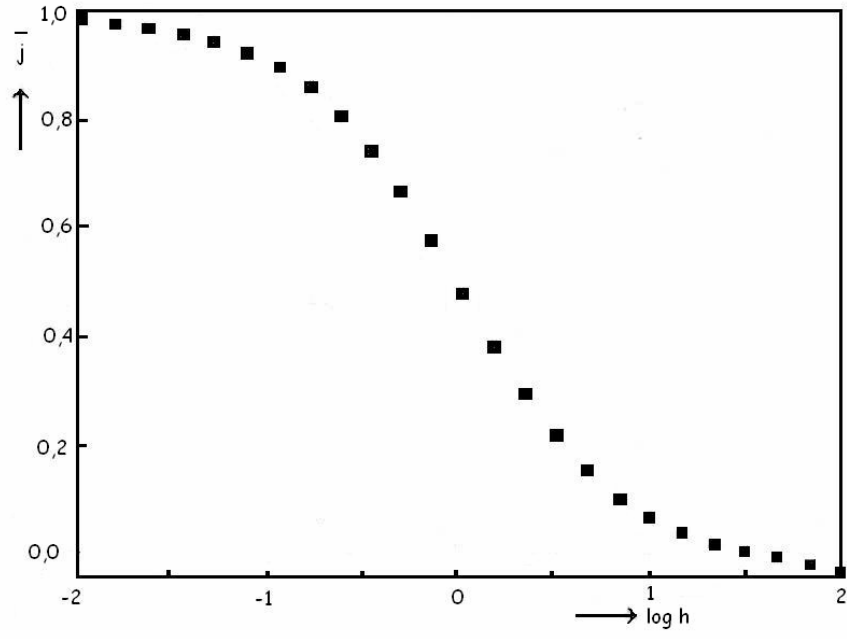
yazabiliriz. Görüldüğü gibi α_0 ve \bar{j} ikincil değişkenleri sadece h 'ın fonksiyonudur ve α_0 - $\log h$ eğrisi ve \bar{j} - $\log h$ teorik oluşum eğrisi HA sistemi için belirli ve tek bir şekle sahiptir.

$$\log h = \log[H] + \log \beta = \log[H] - \log K \quad (2.31)$$

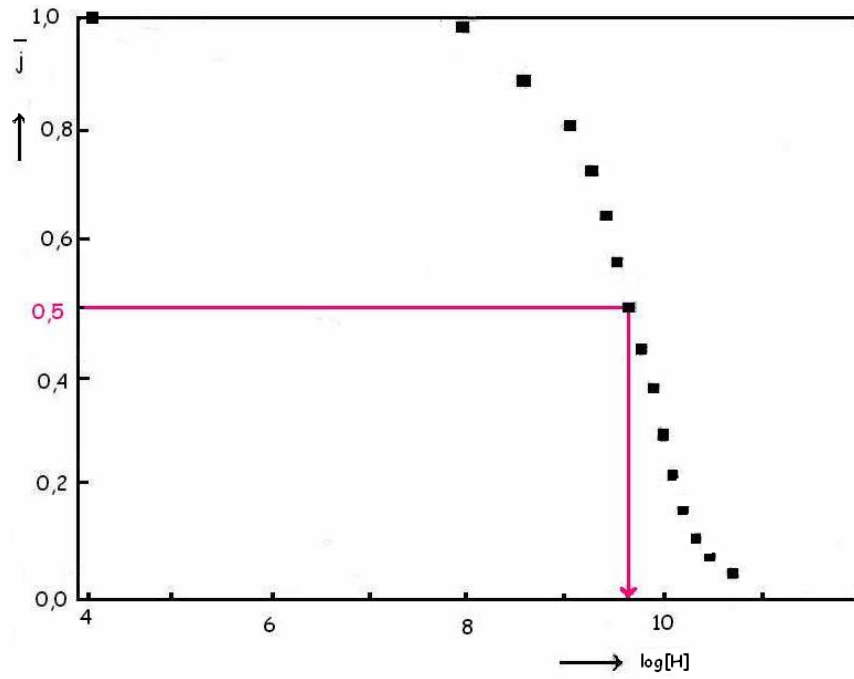
olduğundan, α_0 - $\log[H]$ deneysel eğrisi ve \bar{j} - $\log[H]$ deneysel oluşum eğrisinin $\log[H]$ eksenindeki yeri denge sabitinin değerine bağlıdır.

α_0 - $\log h$ ve \bar{j} - $\log h$ teorik eğrileri, Eşitlik 2.29 ve Eşitlik 2.30'dan kolayca hesaplanır, grafik kağıdına geçirilir ve geçirgen bir kağıt üzerindeki eksenlerle birlikte kaydırılır. α_0 - $\log[H]$ ve \bar{j} - $\log[H]$ deneysel eğrileri de aynı skalada aynı grafik kağıtlarına çizilir. Sonra teorik eğriler deneysel eğrilerle en iyi uyacak şekilde karşılaştırılarak, teorik ve deneysel eğrilerin yatay kaymasından K değerleri elde edilir (Şekil 2.6 ve Şekil 2.7).

Eğri karşılaştırma yöntemi, verilerin göze hitap etmesi açısından, sistemi inceleyen kimselerin sistemi kavramasını sağlar. Yöntem, özellikle tek basamaklı iyonlaşma dengeleri için oldukça uygundur.



Şekil 2.6 \bar{j} -log h teorik oluşum eğrisi



Şekil 2.7 \bar{j} -log[H] deneysel oluşum eğrisi

2.10 İyonlaşma Sabitlerinin Hesaplanmasında Kullanılan Bilgisayar Programları

Grafiksel teknikler gibi bilgisayarlı yöntemler de, sabitlere bir takım değerler vererek hesaplanan sayısal büyüklüklerle deneysel verileri karşılaştırmak suretiyle denge sabitleri için en iyi takımı bulmaya çalışırlar. Bulunan en son değerler, deneysel verilere en iyi uyan değerlerdir.

Günümüzde, denge sabitlerinin hesaplanmasında değişik prensiplere dayanan bir takım bilgisayar programları kullanılmaktadır. İyonlaşma sabitlerinin hesaplanması için PKAS, BEST, SUPERQUAD, SPARC, TITFIT, HYPERQUAD ve LEGATROP bilgisayar programları son zamanlarda geliştirilen programlardandır [11,16,18,23,57-60]. Çalışmamızda BEST bilgisayar programı kullanılarak iyonlaşma sabitleri hesaplandı.

Potansiyometrik verilerden denge sabitlerinin hızlı bir şekilde hesaplanmasını sağlayan BEST bilgisayar programları FORTRAN 77 dilinde yazılmıştır [58]. Bu programlardaki temel algoritma iki temel prensibe dayanmaktadır:

1) Bu programda titrasyonun her bir noktası için pH parametresi hesaplanır ve hesaplanan pH değerlerinin, gözlenen pH değerlerinden sapmalarının karelerinin toplamının ortalaması minimize edilir.

2) İyonlaşma sabitlerinin en iyi değerlerinin elde edilmesi için, ilgili her bir iyonlaşma basamağının hangi aralıkta başlıca reaksiyon olduğu göz önüne alınır ve ilgili aralıktaki sapmaların ağırlıklı ortalamaları kullanılır.

BEST bilgisayar programının özel bir durumu, PKAS bilgisayar programıdır. Bu iki program da çok dişli ligandların iyonlaşma sabitlerinin hesaplanmasında kullanılabilir. PKAS programı sadece protonasyon sabitlerinin hesaplanması için kullanılırken, BEST hem protonasyon hem de oluşum ve kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında kullanılır.

Bilgisayarlı yöntemler, grafiksel yöntemlere göre özellikle ikiden fazla parametrelili sistemler için çok fazla üstünlüğe sahiptir. Ancak, sistemin davranışı hakkında genel bir bakış açısı kazanabilmek için ölçümler setinin elle veya grafiksel yöntemlerle de işlenmesi gerekmektedir. Bir ön grafiksel inceleme, ölçümlerin açıkça görülen hataları bulundurmadığını; ayrıca, sadece bir veya iki binary mononükleer kompleks oluştuğunu gösteriyorsa, denge sabitlerinin kesin değerleri grafiksel veya hesaplama yöntemlerinden birisiyle elde edilebilir. Daha karmaşık sistemleri her iki yöntemle de incelemek muhtemelen daha iyidir. Sabitler için sonuç değerler, hesaplama ile bulunan değerler olarak alınır.

2.11 İyonlaşma Sabitlerinin Tayininde Dikkat Edilecek Hususlar

İyonlaşma sabitlerini tayini amacıyla düzenlenen deneylerin hepsinde dikkat edilmesi gereken bazı pratik hususlar vardır. Bunlar kısaca şöyle özetlenebilir: Deneylerde en yüksek saflıkta maddeler kullanılmalıdır. Birçok maddenin bu deneylerde kullanılabilmesi için, genellikle, daha ileri bir saflaştırma yapılması gerekir.

Çözücü, ölçümler sırasında fazlaca kullanıldığından saflığı önemlidir. Stok çözeltiler iyi kapatılmış kaplarda çalışma sıcaklığında saklanmalıdır. Bazik çözeltiler dışında kalan çözeltiler için, iyi kaliteli cam kaplar kullanılmalı ve bazik çözeltiler azot atmosferinde polietilen veya teflon kaplarda saklanmalıdır. Işığa duyarlı maddeler ise, karanlıkta muhafaza edilmelidir. Stok çözeltilerin en az iki yöntemle analizlenmesi gerekir. Deneyler, herbir derişim değişkeni c_H , c_{HA} ve $[H]^+$ 'ın mümkün olduğu kadar geniş bir aralığını kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Daima sonuçların tekralanabilir olduğundan ve çökmeye doğru bir gidiş olmadığından emin olunmalıdır. Ölçümler sabit sıcaklıkta yapılmalıdır. Sıcaklığın $\pm 0,10^\circ C$ 'lık bir doğrulukla kontrol edilmesi genellikle yeterlidir. $pH \geq 5,5$ olan çözeltilerde yapılan ölçümlerde çözeltiyi havanın CO_2 'den korumak için inert bir atmosfer altında çalışılmalıdır. Bu da, genellikle, saf azot kullanılarak sağlanır. Deneyler yapılırken gösterilen dikkat kadar kararlılık sabitleri hesaplanırken de dikkat sarfedilmelidir. İyi bir deneysel çalışma yapılmış olsa bile, uygun olmayan hesaplama yöntemleri kullanılmışsa, anlamsız sonuçlar elde edilir [57].

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada, 4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asitlerin iyonlaşma sabitleri %50 etanol-%50 su; %60 etanol-%40 su; %70 etanol-%30 ortamlarında potansiyometrik titrasyon yöntemi ile tayin edilmiştir. Titrasyonlar, GRAND-LTD6G sirkülasyonlu su banyosu kullanılarak $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ 'ta, azot atmosferinde ve 0,1 M NaCl'lü ortamda yapılmıştır. Sabitlerin, stokiyometrik iyonlaşma sabitleri olabilmesi için potansiyometrik titrasyon hücresi tayinlerden önce hidrojen iyonu aktivitesi yerine derişimini ölçecek şekilde kalibre edilmiştir. Deneylede titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit (NaOH) çözeltileri her bir ortamda 0,1 M NaCl'lü olacak şekilde hazırlanmıştır ve Gran yöntemine göre ayarlanmıştır.

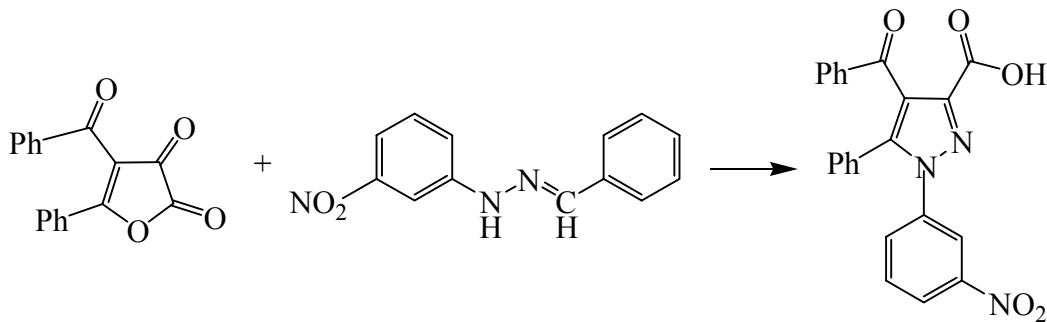
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.1.1 Çalışmada kullanılan pirazol karboksilik asitler ve sentezleri

Çalışmada kullanılan pirazol karboksilik asitler Çizelge 1.1'de verilmiştir. Bu pirazol karboksilik asitler Bölümümüz Organik Kimya Anabilim Dalında Yrd. Doç.Dr. Rahmi Kasımoğulları ve araştırma grubu tarafından sentezlenerek yapıları aydınlatılmıştır.

3.1.1.1 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion ile 3-nitrofenilhidrazin ile reaksiyonu

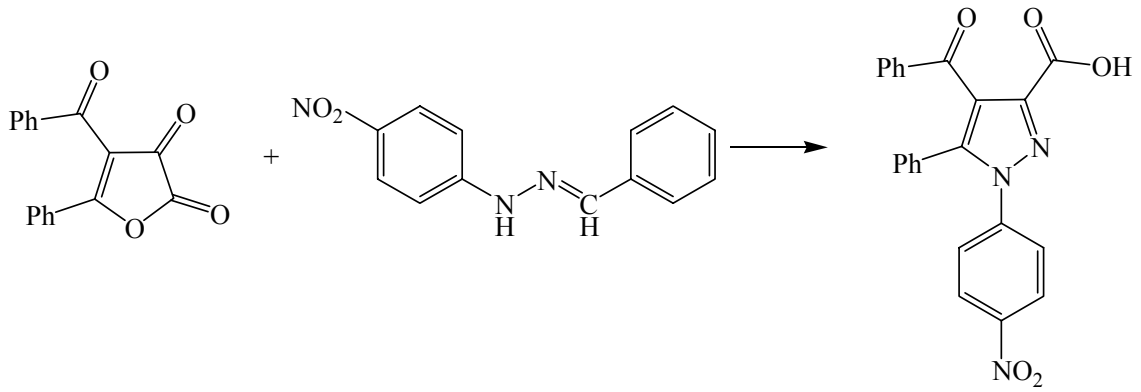
4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiği ile 3-nitrofenilhidrazinin benzaldehit hidrazonu 1/1 mol oranında, bir yağ banyosu üzerinde $80-90^\circ\text{C}$ 'ta 1 saat, bir bagetle karıştırılarak katı faz reaksiyonuna sokulmuş. Karışımın soğumasından sonra ele geçen reçinemsî ürün toz haline getirildikten sonra etanol, metanol karışımından kristallendirilip 4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3- karboksilik asit bileşiği elde edilmiştir.



Şekil 3.1 4-Benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentezi

3.1.1.2 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin 4-nitrofenilhidrazin ile reaksiyonu

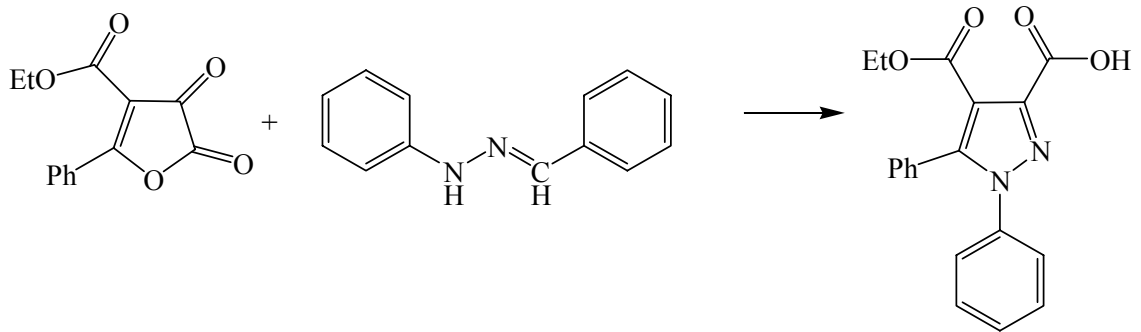
4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiği ile 4-nitrofenilhidrazinin benzaldehit hidrazonu 1/1 mol oranında, bir yağ banyosu üzerinde 100-110°C'ta 1 saat, bir bagetle karıştırılarak, katı faz reaksiyona sokulmuş. Karışımın soğumasından sonra ele geçen reçinemsiz ürün toz haline getirildikten sonra hekzan, n-bütanol karışımından kristallendirilerek 4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği elde edilmiştir.



Şekil 3.2 4-Benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentezi

3.1.1.3 Etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat bileşiğinin fenilhidrazin ile reaksiyonu

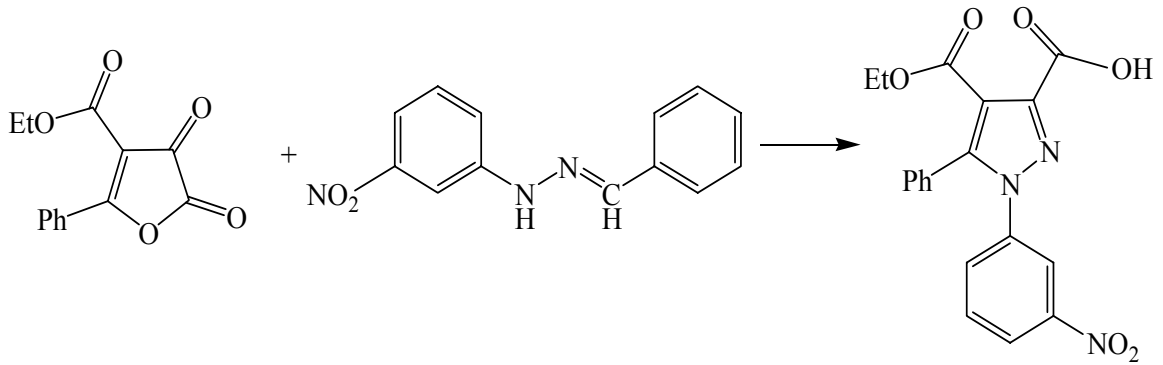
Etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat bileşiği ile fenilhidrazinin benzaldehit hidrazonu 1/1 mol oranında, bir yağ banyosu üzerinde 70-80°C'ta 1 saat, bir bagetle karıştırılarak, katı faz reaksiyona sokulmuş. Karışımın soğumasından sonra ele geçen reçinemsiz ürün toz haline getirildikten sonra toluenden kristallendirilerek 4-(etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği elde edilmiştir.



Şekil 3.3 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentezi

3.1.1.4 Etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat bileşiğinin 3-nitrofenil hidrazin ile reaksiyonu

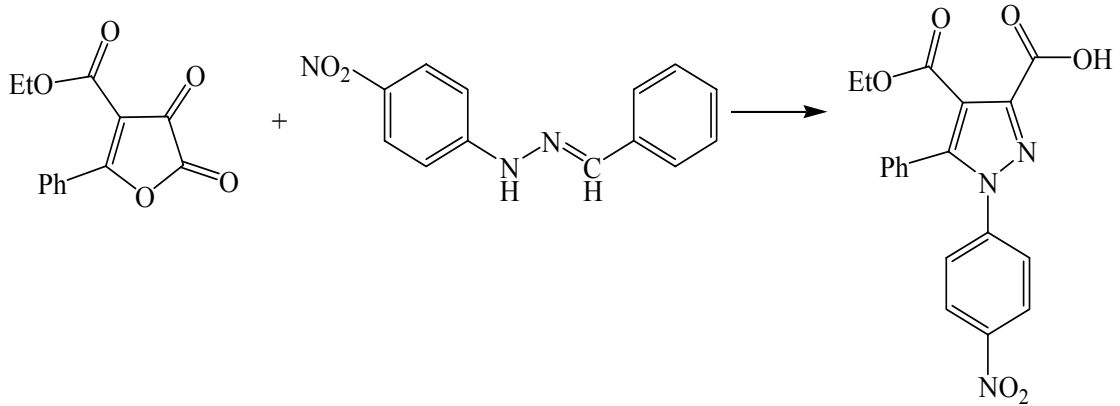
Etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat bileşiği ile 3-nitrofenilhidrazinin benzaldehit hidrazonu 1/1 mol oranında, bir yağ banyosu üzerinde 80-90°C'ta 2 saat, bir bagetle karıştırılarak, katı faz reaksiyona sokulmuş. Karışımın soğumasından sonra ele geçen reçinemi ürün toz haline getirildikten sonra benzen, hekzan karışımından kristallendirilerek 4-(etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği elde edilmiştir.



Şekil 3.4 4-(Etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentezi

3.1.1.5 Etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat bileşiğinin 4-nitrofenil hidrazin ile reaksiyonu

Etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat bileşiği ile 4-nitrofenilhidrazinin benzaldehit hidrazonu 1/1 mol oranında, bir yağ banyosu üzerinde 100-110°C'ta 2 saat, bir bagetle karıştırılarak, katı faz reaksiyona sokulmuş. Karışımın soğumasından sonra ele geçen reçinemi ürün toz haline getirildikten sonra ksilenden kristallendirilerek 4-(etoksikarbonil)-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği elde edilmiştir.



Şekil 3.5 4-(Etoksikarbonil)-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentezi

3.1.2 Çözücüler

- Etanol: Riedel-de Haën, firmasından temin edilmiş ve saflaştırılmadan kullanılmıştır.
- Su: Çözeltilerin hazırlanmasında ve titrasyonlarda ultra saf su kullanılmıştır.

3.1.3 Çözeltiler

- Hidroklorik asit çözeltisi: %37'lik hidroklorik asit (Merck) kullanılarak yaklaşık 0,1M'lık çözelti hazırlanmış ve primer standart sodyum karbonata karşı ayarlanmıştır [61].
- Sodyum hidroksit çözeltileri: Titre edici olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltileri, sodyum hidroksitten (Merck) her bir çözücü ortamı için derişimi yaklaşık 0,1 M olacak şekilde hazırlanmış ve ayarlı hidroklorik asit kullanılarak Gran yöntemi göre ayarlanmıştır [62].
- Pirazol karboksilik asit stok çözeltileri: Her bir pirazol karboksilik asit için 0,03M'lık çözeltiler etanol kullanılarak hazırlanmıştır.

3.1.4 Diğer kimyasal maddeler

- Sodyum klorür: Ortamın iyonik şiddetini sabit tutmak için sodyum klorürden (Merck) 1M'lık stok çözelti hazırlanmış ve ortamdaki derişimi 0,1 M olacak şekilde uygun hacimlerde ortama ilave edilmiştir. Ayrıca, elektrodun dolgu çözeltisinin hazırlanmasında da primer standart sodyum klorür (Merck) kullanılmıştır.
- Sodyum karbonat: Hidroklorik asit çözeltisini ayarlamak için 260°C'ta kurutulmuş primer standart sodyum karbonat (Merck) kullanılmıştır.

3.2 Kullanılan Cihazlar

Potansiyometrik titrasyonlar, inert atmosferde ve sabit sıcaklıkta çalışmaya uygun cam hücrelerde yapılmıştır. Hücresinin elektromotor kuvveti (emk) ORION 940 A model iyonmetre yardımıyla ölçüldü ve titrant ilavesi ise ORION 960 A model otomatik titratör (Şekil 3.6) yardımıyla yapılmıştır. Ölçümlerde, elektrot olarak referans kısmı Ag/AgCl olan Ingold marka (104023311) kombine cam pH elektrodu kullanılmıştır. Sıvı temas potansiyelini minimuma indirmek için, elektrodun referans kısmının dolgu çözeltisi olan gümüş klorürce doymuş potasyum klorür çözeltisi boşaltılarak yerine gümüş klorürce doymuş 0,1M NaCl çözeltisi dolduruldu [4]. Elektrot kullanılmadığı zaman suda saklandı. Tüm deneylerde kullanılan çözeltiler, Elga PureLab Classic saf su cihazından elde edilen ultra saf su kullanılmıştır. Tartımlar 0,1 mg hassasiyetle ölçüm yapan GEC AVERY marka elektronik terazide yapılmıştır.



Şekil 3.6 Denge sabiti tayininde kullanılan potansiyometrik sistem

3.3 Kullanılan Hücresinin Kalibrasyonu

Stokiyometrik iyonlaşma sabitlerinin tayininde kullanılan potansiyometrik titrasyon hücresi, kombine pH elektrodu hidrojen iyonu aktivitesi yerine hidrojen iyonu derişimini ölçecek şekilde kalibre edilmiş. Çalışmada kullanılan deney çözeltisinin iyonik şiddeti sabit tutulduğundan, hücre potansiyeli ($E_{\text{hücre}}$) şu şekilde yazılabilir.

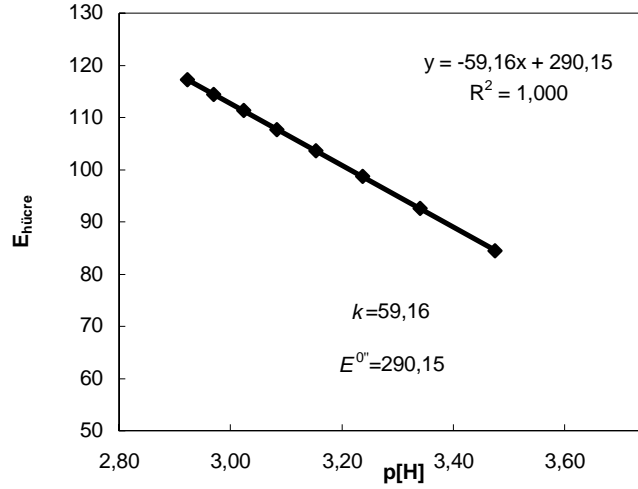
$$E_{\text{hücre}} = E^{\prime}_{\text{hücre}} + E_j + k \log[H] \quad (3.1)$$

Burada $E_{hücre}^{o'}$ hidrojen iyonu derişimine bağlı olmayan fakat elektrodun dolgu çözeltilisindeki klorür iyonu aktivitesine ve deney çözeltilisindeki hidrojen iyonlarının aktivite katsayısına bağlı bir büyüklüğü gösterir [53]. Deney çözeltilisinin iyonik şiddeti sodyum klorürle hemen hemen sabit tutulduğundan, hidrojen iyonu aktivite katsayısı sabit kabul edilebilir. E_j , deney çözeltilisiyle elektrodun dolgu çözeltilisinin temas ettiği yerde ortaya çıkan sıvı-temas potansiyelidir. Elektrodun kalibrasyon eğimi olarak adlandırılan k sabiti, Nernst faktörüdür. $[H]$ ise, çözeltilideki serbest hidrojen iyonu derişimini gösterir.

Kalibrasyon sabitleri $E_{hücre}^{o'}$ ve k , çalışılan her bir ortam için 2×10^{-3} M hidroklorik asit çözeltilisinin 0,1000M sodyum hidroksit çözeltilisiyle titrasyonu sonucunda tayin edildi. Titrasyonlarda elde edilen potansiyel değerleri ($E_{hücre}$), kalibrasyon için kullanıldı. Burada $pH = -\log[H]$ ve bu $p[H]$ bölgesinde E_j değeri sabit kabul edildi [56]. $\log[H]$ değerlerine karşı $E_{hücre}$ grafiğe geçirildiğinde (Şekil 3.7) elde edilen doğrunun $E_{hücre}$ eksenini kestiği yerden $E_{hücre}^{o'}$ ($=E_{hücre}^o + E_j$), eğiminden ise k değerleri bulundu.

En küçük kareler yöntemi ile tayin edilen $E_{hücre}^{o'}$ ve k değerlerinden yararlanılarak stokiyometrik iyonlaşma sabitlerinin tayininde yapılan titrasyonlarda ölçülen $E_{hücre}$ lere karşı gelen hidrojen iyonu derişimi Eşitlik 3.2'den hesaplanmış:

$$\log[H] = \frac{(E_{hücre} - E_{hücre}^{o'})}{k} \quad (3.2)$$



Şekil 3.7 % 50 Etanol-% 50 su ortamında $E_{hücre}^{o'}$ ve k değerinin bulunması

3.4 K_{su} Tayini

Çalışılan her bir ortamda stokiyometrik K_{su} sabitlerini tayin etmek için, Bölüm 3.3'de hücre kalibrasyonu amacıyla yapılan titrasyon verileri kullanılmıştır. Bunun için ayarlı hidroklorik asit çözeltisinin ayarlı sodyum hidroksit çözeltisiyle titrasyonunda bazik bölgede elde edilen verilerden ve kalibrasyon sabitlerinden serbest [H], çözelti stokiyometrisinden ise [OH] hesaplanmıştır.

$$K_{su} = [H] [OH] \quad (3.3)$$

bağıntısından stokiyometrik K_{su} değerleri her bir ortam için ayrı ayrı bulunmuştur.

3.5 İyonlaşma Sabitlerinin Tayini

3.5.1 Etanol-su ortamlarında yapılan tayinler

3.5.1.1 % 50 Etanol-%50 su ortamında yapılan tayinler

4-Benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asitlerin iyonlaşma sabitlerini tayin etmek için aşağıda bileşimi verilen çözeltiler, ilgili çözücü karışımında hazırlanarak, karbonatsız ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi ile potansiyometrik titrasyon hücresinde $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ 'ta ve azot atmosferinde titre edilmiştir. Ortamın iyonik şiddeti sodyum klorür ile

0,1M olacak şekilde ayarlanmıştır. Titrant olarak kullanılan ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi de 0,1 M sodyum klorürlü olacak şekilde hazırlanmıştır.

Deney çözeltisinin bileşimi	
Asidin analitik derişimi	$1,5 \times 10^{-3}$ M
Etanol hacmi	25,0 mL
Toplam hacim	50,0 mL

Yukarıdaki şekilde hazırlanan 50,0 mL'lik deney çözeltisi ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi ile titre edilirken her 0,050 mL baz ilavesinden sonra hücre potansiyelleri ($E_{\text{hücre}}$), potansiyellerin kararlı hale geldiğinden emin olduktan sonra kaydedilmiştir. $E_{\text{hücre}}$ potansiyeli ve % 50 etanol-% 50 su ortamı için bulunan kalibrasyon sabitleri ($E'_{\text{hücre}}$ ve k) ve K_{su} kullanılarak pirazol karboksilik asitler için iyonlaşma sabitleri BEST bilgisayar programı ile hesaplanmıştır.

3.5.1.2 % 60 Etanol-%40 su ortamında yapılan tayinler

Çizelge1.1'de yapıları verilen asitlerin iyonlaşma sabitlerini tayin etmek için % 60 etanol-% 40 su ortamında bileşimi aşağıda verilen çözeltiler, ortamın iyonik şiddeti sodyum klorür ile 0,1 M olacak şekilde ve titrant baz çözeltisi % 60 etanol-% 40 su ortamında ve 0,1 M sodyum klorürlü olacak şekilde hazırlanarak karbonatsız ayarlı sodyum hidroksit çözeltisiyle titrasyon hücresinde, $25 \pm 0,1$ °C'ta ve azot atmosferinde titre edilmiştir. Bu ortam için de sabitler BEST bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır.

Deney çözeltisinin bileşimi	
Asidin analitik derişimi	$1,5 \times 10^{-3}$ M
Etanol hacmi	30,0 mL
Toplam hacim	50,0 mL

3.5.1.3 % 70 Etanol-% 30 su ortamında yapılan tavinler

% 70 etanol-% 30 su ortamında iyonlaşma sabitleri için aşağıda bileşimi verilen çözeltiler aynı ortamda hazırlanmış ve ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi ile titre edilerek BEST bilgisayar programı kullanılarak sonuçlar hesaplanmıştır.

Deney çözeltisinin bileşimi	
Asidin analitik derişimi	$1,5 \times 10^{-3}$ M
Etanol hacmi	35,0 mL
Toplam hacim	50,0 mL

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada beş adet pirazol karboksilik asidin (4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-(etoksikarbonil)-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit) stokiyometrik iyonlaşma sabitleri, %50, %60 ve %70 etanol içeren sulu ortamlarda potansiyometrik titrasyon yöntemi kullanılarak tayin edildi ve sabitler üzerine yapının ve çözücünün etkisi incelendi.

4.1. Potansiyometrik Hücresinin Kalibrasyonu

İyonlaşma sabitleri tayin edilmeden önce, tayin edilen iyonlaşma sabitlerinin stokiyometrik iyonlaşma sabitleri olması istendiğinden, kullanılan elektrokimyasal hücre, hidrojen iyonu derişimini ölçecek şekilde her bir ortam için kalibre edildi. Bu amaçla her bir ortamda hazırlanan, kuvvetli asit olan hidroklorik asit çözeltileri, yine aynı ortamlarda hazırlanan sodyum hidroksit ile titre edildi ve hidrojen iyonu derişiminin logaritmasına karşı ölçülen potansiyel değerleri grafiğe geçirilerek, asidik bölgedeki $E_{hücre} - p[H]$ grafiğinin eğimi (k) ve hidrojen iyonu derişiminin logaritmasının sıfır olduğu potansiyel ($E_{hücre}^{\sigma}$) değerleri bulundu (Şekil 3.7). Bu eğrilerden elde edilen kalibrasyon sabitleri Çizelge 4.1’de verildi. Çizelgeden de görüleceği gibi, etanol içeren sulu ortamlarda kullandığımız cam elektrodun Nernst eğimi verecek şekilde davrandığı ve eğim değerlerinin yaklaşık 59 mV olduğu bulundu. Böylece, bu elektrodun, söz konusu üç ortam için iyonlaşma sabitlerinin tayininde kullanılabilceği sonucuna varıldı. Asidik ortamda Nernst davranışı gösteren bu elektrodun, bazik ortamda da aynı davranışı gösterdiği kabul edildi.

Çizelge 4.1 Kalibrasyon Sabitleri

Kalibrasyon Sabitleri	%50 Etanol-%50 Su	%60 Etanol-%40 Su	%70 Etanol-%30 Su
$E_{hücre}^{\sigma}$	289,7±1,0	300,3±1,0	287,0±1,0
k	59,1±0,1	59,1±0,1	59,2±0,1

Titrasyonlarda titre edici olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltilerinin ayarlanmasında Gran yöntemi kullanıldı ve bu yöntemle ilgili ϕ ve ϕ' fonksiyonlarının çalışılan ortamlarda doğrusal

olduğu görüldü [63]. Böylece, hem baz çözeltilerinin ayarlanması doğrulukla yapılabildi. Hem de bazların karbon dioksit ile kirlenip kirlenmediği kontrol edildi.

Aynı asit-baz titrasyonları kullanılarak, her bir ortam için otoprotoliz sabitleri (K_{su}) de belirlendi ve Çizelge 4.2’de verildi. Bu verilerin, daha önce literatürde bulunan veriler ile uyumlu olduğu gözlemlendi [62, 64].

Çizelge 4.2 Çeşitli Etanol-Su Ortamları İçin Bulunan pK_{su} Değerleri

ORTAM	pK_{su}
% 50 Etanol -% 50 Su	13,96
% 60 Etanol -% 40 Su	14,10
% 70 Etanol -% 30 Su	14,26

4.2 Potansiyometrik Titrasyon Verilerinden Sabitlerin Hesaplanması

Kullanılan hücrenin kalibrasyonun makul ve çözeltilerin uygunluğundan emin olunduktan sonra incelenen beş adet pirazol karboksilik asidin iyonlaşma sabitleri Bölüm 3.5’de anlatıldığı gibi tayin edildi. Potansiyometrik titrasyon verileri üç ayrı şekilde değerlendirilerek iyonlaşma sabitleri hesaplandı.

Verilerden iyonlaşma sabitlerinin tayininde kullanılan ilk yöntem, yarı-nötralizasyon noktasındaki $p[H]$ değerinin iyonlaşma sabiti pK değerine eşit olduğu varsayımına dayandırıldı. Asit-3’ün etanol-su ortamındaki titrasyon eğrileri Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’de örnek olarak verildi. Bu titrasyon eğrilerinden dönüm noktasındaki baz sarfiyatının yarısına karşı gelen noktadaki potansiyelden ve kalibrasyon sabitleri k ve $E'_{hücre}$ değerlerinden (Çizelge 4.1) yararlanarak, Eşitlik 3.2’de belirtildiği şekilde hidronyum iyonu derişimi ve dolayısı ile $p[H]$ hesaplandı ve bu değerlerin her bir ortam için ilgili asidin pK değerlerine yakın bir değer olduğu kabul edildi. Bu şekilde elde edilen sabitlerin, yaklaşık sabitler olacağı bilinmektedir. Bunun yapılmasının amacı, incelenen bileşikler için yaklaşık olarak bulunan değerleri bilgisayar programı veya diğer hesaplama yöntemleri ile bulunan değerlerle karşılaştırmak ve pratik anlamda bu değerlerin kullanılabilirliğini görmek içindir.

Sabitlerin hesaplanmasında kullanılan diğer yöntem ise, tüm pirazol karboksilik asitler için çizilen oluşum eğrilerinden ($\bar{j} - \log[H]$) kullanılarak iyonlaşma sabitlerinin grafikten

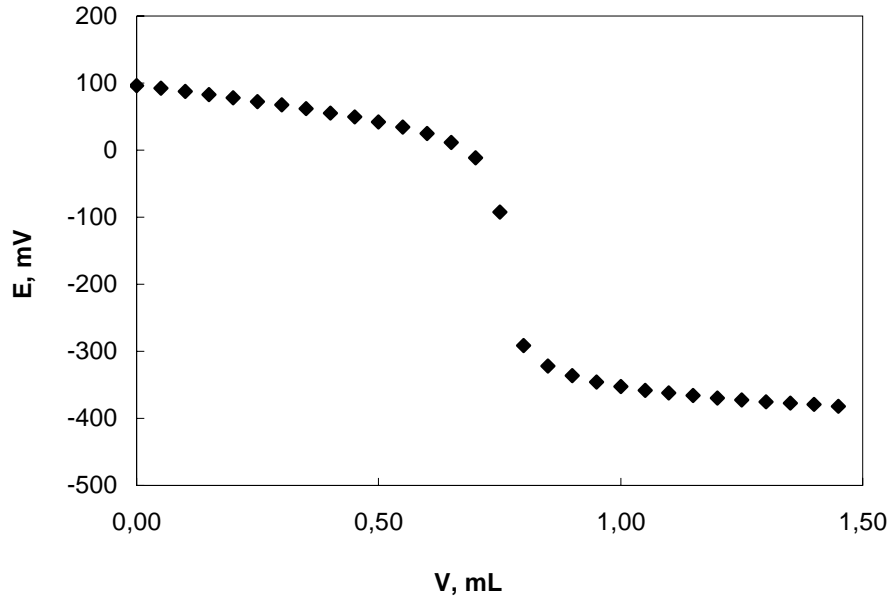
bulunması yöntemidir. Bu yöntemde her standart baz ilavesinden sonra \bar{j} değeri aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\bar{j} = \frac{c_H - [H] + K_{su} [H]^{-1}}{c_{HA}}$$

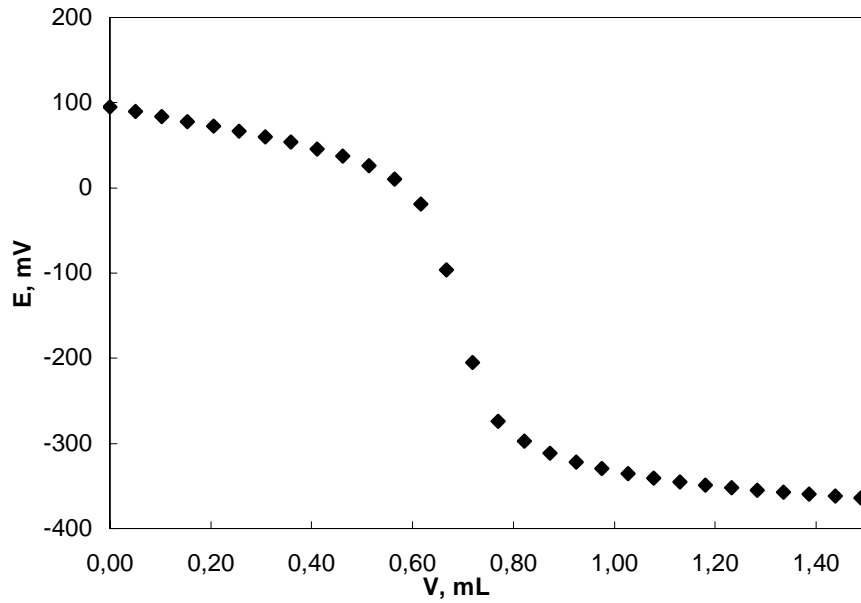
Burada; c_H , iyonlaşabilen toplam hidrojen iyonu derişimi, c_{HA} ,asidin analitik derişimidir. \bar{j} ise asit başına bağlanabilen ortalama proton sayısıdır. \bar{j} değeri ile monoproitik bir asidin (HA) iyonlaşma sabiti arasındaki ilişki ise şöyledir:

$$\bar{j} = \frac{[H]}{K + [H]}$$

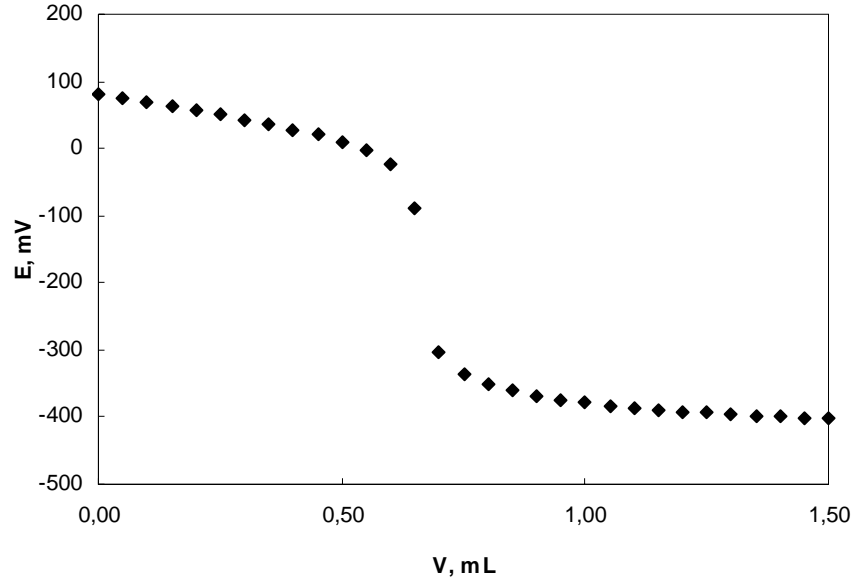
Bu eşitliğe göre, monoproitik asitlerde \bar{j} 'nin 0,5 olduğu p[H] değeri asidin iyonlaşma sabiti olan pK değerine eşittir. Bu bileşiklerden 4-(etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in incelenen etanol-su ortamlarındaki deneysel oluşum eğrileri Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da verilmiştir. Bu eğriler incelendiğinde, eğrinin \bar{j} 'nin yaklaşık sıfır olduğu bölgede, yani, hidrojen iyonu derişiminin düşük olduğu bölgede bir plato ile başladığı ve yüksek asit derişimlerinde ise \bar{j} değerinin 1'e doğru yaklaştığı görülmektedir. Teorik oluşum eğrilerinde $\bar{j}=1$ olduğu bölgede bir platoya ulaşılmakta ve eğri $\bar{j}=0,5$ olduğu noktaya göre simetriklik göstermektedir. Deneysel olarak elde ettiğimiz oluşum eğrilerinin, teorik oluşum eğrileri ile çakışıp çakışmadığı kontrol edildi ve çakışmanın makul olduğu görüldü. Bu nedenle, $\bar{j} = 0,5$ olduğu değerdeki p[H] değeri her bir bileşik için iyonlaşma sabiti pK'a eşit kabul edildi.



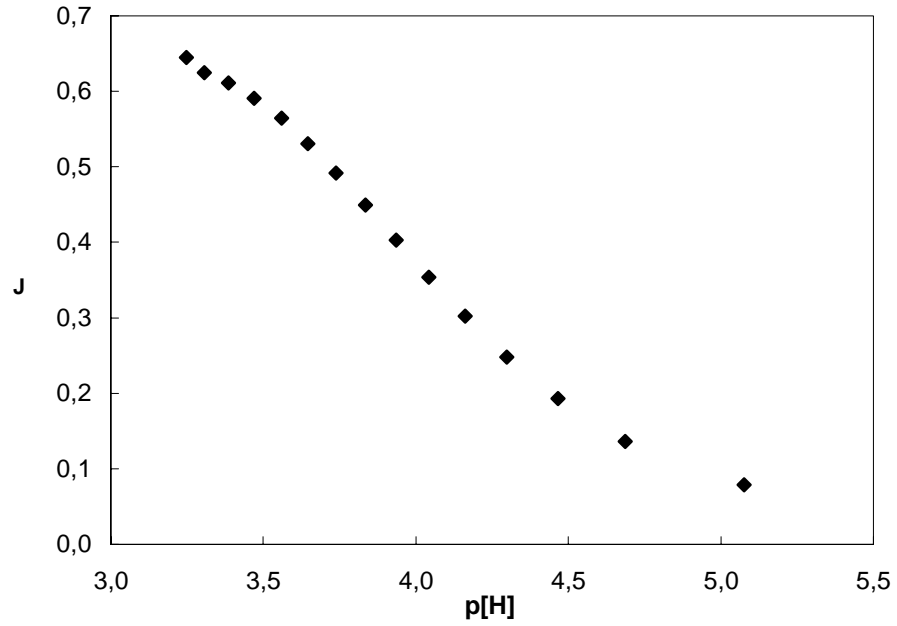
Şekil 4.1 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %50 etanol-%50 su ortamında standart sodyum hidroksitle titrasyonuna ait eğri



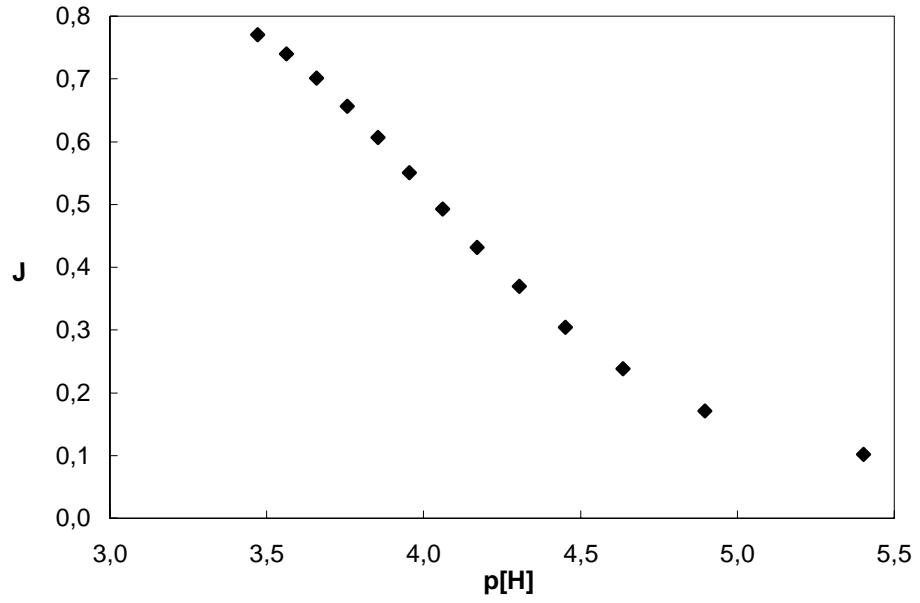
Şekil 4.2 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %60 etanol-%40 su ortamında standart sodyum hidroksitle titrasyonuna ait eğri



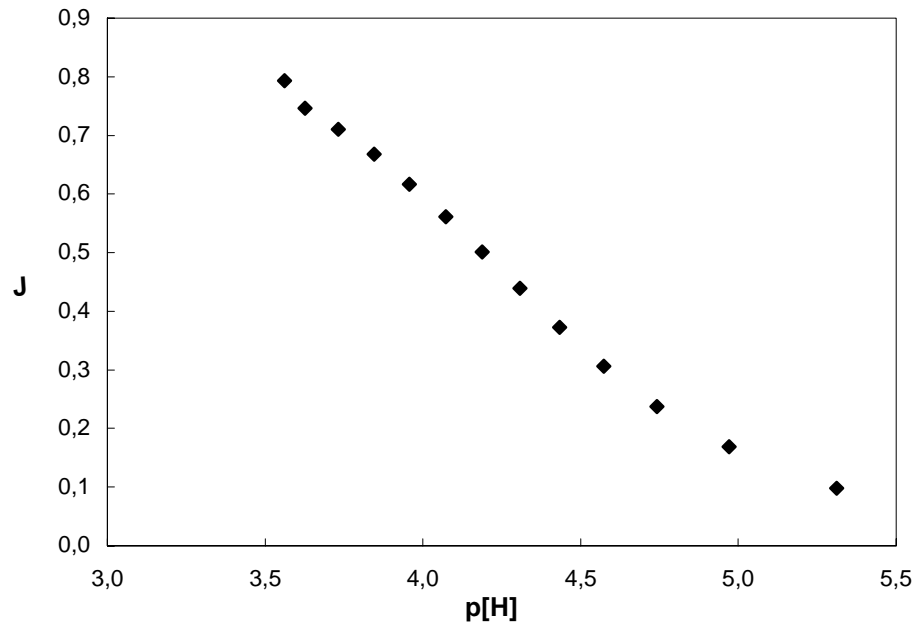
Şekil 4.3 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %70 etanol-%30 su ortamında standart sodyum hidroksitle titrasyonuna ait eğri



Şekil 4.4 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %50 etanol-%50 su ortamında \bar{j} -p[H] oluşum eğrisi



Şekil 4.5 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %60 etanol-%40 su ortamında \bar{j} -p[H] oluşum eğrisi

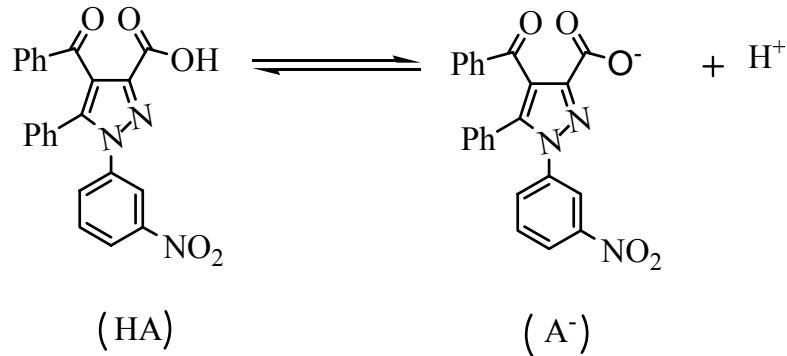


Şekil 4.6 4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in %70 etanol-%30 su ortamında \bar{j} -p[H] oluşum eğrisi

Ayrıca, elde edilen potansiyometrik titrasyon verilerinden yararlanılarak son yıllarda geliştirilen BEST bilgisayar programı kullanılarak da pirazol karboksilik asitler için her bir ortamda iyonlaşma sabitleri tayin edildi.

4.3 Etanol-Su Ortamında Elde Edilen İyonlaşma Sabitleri

Bu çalışmada incelediğimiz pirazol karboksilik asitler, Üniversitemiz Kimya Bölümü'nde yeni sentezlenen maddeler olduğundan ve bu tezin başında da belirtildiği gibi çeşitli önemli kullanım alanlarına sahip olduğundan iyonlaşma sabitlerinin tayini oldukça önemli görünmektedir. Çünkü, bu tip maddelerin etkin kullanılması için iyonlaşma sabitlerinin bilinmesi gerekmektedir. Ayrıca, literatür incelendiğinde benzer maddelerle ilgili iyonlaşma sabiti tayinine de pek rastlanmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, literatüre önemli katkı sağlayacaktır. Özellikle, çalışmamızı biyolojik ortamlara benzeyen 0,1M NaCl'lü ortamda yapmamız, elde ettiğimiz iyonlaşma sabitlerinin, ileride belki de ilaç olarak kullanılması olası olan bu tip maddelerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasına da katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Bu bileşiklerle ilgili elde edilen sonuçlar aşağıda incelenmiştir. Her üç hesaplama yöntem ile etanol-su ortamlarında elde edilen iyonlaşma sabitlerinin sayısal değerleri Çizelge 4.3'de verildi. Çizelge 4.3' de verilen iyonlaşma sabitleri, aşağıdaki dengeye ait denge sabitleridir.



$$K = \frac{[\text{A}^-][\text{H}^+]}{[\text{HA}]}$$

Çizelge 4.3'de verilen her bir sonuç en az üç deneyin ortalaması olup, ± işaretinin sağındaki değerler ortalama değerden sapmaları göstermektedir. BEST bilgisayar programı ile yaptığımız hesaplamalarda sigma fit (σ_{fit}) 0,03 civarında olması hesaplanan bu değerlerin makul değerler olduğunu göstermektedir. σ_{fit} değeri deneysel ve teorik değerler arasındaki uyumu gösteren değerdir. Üç ayrı yöntemle hesaplanan değerler, birbiri ile karşılaştırıldığında, $\bar{j} - p[\text{H}]$

grafiklerinden elde edilen değerlerin BEST bilgisayar programı ile elde edilenlerle neredeyse eşit olduğu görüldü. Bu da, bilgisayar programına ulaşılmadığında $\bar{j}-p[H]$ grafiklerinden sabitlerin hesaplanmasının uygun olacağını göstermektedir. Yarı-nötralizasyon bölgesindeki $p[H]$ değerlerinden elde edilen sabitlerin diğer iki yöntemle elde edilenlerden 0,1–0,2 pK birimi büyük ancak aynı mertebede olduğu bulundu. Bu ise makul bir sonuçtur. Bu da, sadece bir titrasyon yaparak ve yarı-nötralizasyondan yararlanarak da yaklaşık ve kullanılabilir sabitlerin bulunabileceğini göstermektedir. Çizelge 4.3'deki değerler incelendiğinde iyonlaşma sabitleri üzerine hem yapının hem de çözücünün etkisi olduğu görülmektedir. Elde edilen sonuçlar, bu etkilerin toplamını yansıtılmaktadır. Ancak biz üzerinde çalışılan maddelerin yapısının etkisi ve çözücü etkisini ayrı ayrı ele alarak inceleyeceğiz.

Çizelge 4.3 Bazı pirazol karboksilik asitlerin çeşitli etanol-su ortamında potansiyometrik yöntemle tayin edilen iyonlaşma sabitleri (25,0±0,1°C, $\mu=0,10$ M NaCl)

İyonlaşma Sabitleri, p <i>K</i>									
Maddeler	%50 Etanol-%50 Su			%60 Etanol-%40 Su			%70 Etanol-%30 Su		
	Yarı-nötralizasyon	\bar{j} -pH	BEST	Yarı-nötralizasyon	\bar{j} -pH	BEST	Yarı-nötralizasyon	\bar{j} -pH	BEST
Asit-1	3,97±0,04	3,79±0,03	3,80±0,02	4,28±0,03	4,22±0,04	4,23±0,03	4,37±0,02	4,31±0,03	4,31±0,03
Asit-2	3,95±0,06	3,73±0,05	3,73±0,08	4,30±0,03	4,23±0,03	4,22±0,03	4,50±0,02	4,33±0,02	4,33±0,02
Asit-3	4,15±0,16	4,07±0,15	4,07±0,18	4,32±0,01	4,31±0,03	4,32±0,03	4,45±0,05	4,41±0,04	4,41±0,04
Asit-4	3,90±0,15	3,71±0,20	3,72±0,20	4,06±0,01	3,96±0,03	3,97±0,03	4,03±0,02	3,92±0,01	3,92±0,01
Asit-5	3,82±0,10	3,56±0,20	3,58±0,20	4,07±0,02	3,94±0,02	3,96±0,02	4,07±0,01	3,91±0,01	3,92±0,01

4.3.1 Pirazol karboksilik asitlerin iyonlaşma sabitlerine çözücünün etkisi

Literatürdeki birçok çalışma, denge sabitlerinin sayısal değerlerinin çözücünün bileşimi ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir [14,15,32,67-69]. Bu çalışmalar denge sabitlerinin karışımdaki organik bileşenin kesri ile doğrusal olarak değiştiğini göstermektedir.

Çizelge 4.3’de incelendiğinde Asit-1, Asit-2 ve Asit-3’ün iyonlaşma sabitleri çözücüdeki etanol yüzdesi arttıkça küçülmektedir, yani, pK değerleri büyümektedir. Ancak, Asit-4 ve Asit-5’de pK değerleri %60 etanol ortamında, %50 etanol ortamından daha büyük olduğu halde, %70 etanolde %60 etanolden biraz daha küçük bulunmuştur. Her iki durumda literatür verileriyle uyumludur. Çünkü, etanolün yüzdesi arttıkça ortamın dielektrik sabiti düşmektedir ve moleküler türlerin (HA), düşük dielektrik sabitli yani çözücüdeki etanolün yüzdesinin yüksek olduğu çözücü ortamlarında, iyonik türlerin (A^-) ise yüksek dielektrik sabitli yani çözücüdeki su oranının fazla olduğu çözücü ortamlarında kararlı olması dolayısı ile daha iyi solvatize olması beklenir. Bu yüzden, etanol yüzdesi arttıkça ortamın dielektrik sabiti azalacağından dolayı, etanol yüzdesi fazla olduğu çözücülerde HA, A^- ’den daha fazla solvatize olacaktır. Su oranının fazla olduğu ortamlar da bunun tersi geçerlidir.

Asit-4 ve Asit-5’deki durum, yani, %60’dan fazla etanol içeren ortamlarda gözlenen sapmalar, karışık çözücü ortamlarında görülen bir durumdur [65]. Bu sapmalar, protonun solvasyonda suyu önemli ölçüde tercih etmesi sonucunda H^+ ve diğer türlerin çözücü ile farklı ölçüde kararlı hale getirilmesi ile açıklanabilir. Böyle sapmaların bir diğer açıklaması da şöyle olabilir. Çözünen türün su ile veya karışımdaki organik bileşenle seçimli solvasyonu sonucu, bir iyonun yakın çevresinde çözücünün dielektrik sabitindeki değişim ihmâl edilebilir bir seviyeye gelir ve böylece iyonlaşma sabiti, etanol içeriğinin artması ile beklenenden daha az azalır. Sonuç olarak, iyonlaşma sabitleri %60 etanol’den sonra bir minimumdan geçme meyili gösterir. Bu iki asit diğer asitlere göre daha asidik özellik gösterdiğinden, protonun seçimli solvasyonu sonucu iyonlaşma sabitinin bu şekilde değişimi de makul görünmektedir [15, 66].

4.3.2 Pirazol karboksilik asitlerin iyonlaşma sabitlerine yapının etkisi

Çizelge 4.3’deki iyonlaşma sabitlerinin değerleri incelendiğinde, bu beş asit için de asitliği en düşük asidin Asit-3 olduğu görülmektedir. Bu asidin diğer dört asitten farkı, fenil halkasında $-NO_2$ grubunun olmamasıdır. $-NO_2$ grubu elektron çekici bir grup olduğundan, diğer dört asitte karboksil grubuna uzak olmasına rağmen, indüktif etki yoluyla karboksilik asitlerin asitliğini arttırır. Bu bileşikler içinde Asit-1 ve Asit-2 birbirleriyle karşılaştırıldığında Asit-2’nin Asit-1’den daha asidik olduğu; Asit-4 ve Asit-5 karşılaştırıldığında ise, Asit-5’in

Asit-4'den daha asidik olduğu görülmektedir. Asit-1 ise Asit-4'den daha asidiktir. Asit-1 ve Asit-4'de $-\text{NO}_2$ grupları pirazol halkasına meta, Asit-2 ve Asit-5'de $-\text{NO}_2$ grupları pirazol halkasına para konumundadır. $-\text{NO}_2$ grupları *m*- konumunda olduğu zaman sadece indüktif etki söz konusu iken, *p*- konumunda iken ayrıca rezonans etki de söz konusudur. Bu durumda, *p*- konumundaki $-\text{NO}_2$ grubunun karboksil grubu üzerindeki oksijenlerin elektron yoğunluğunu azaltma etkisi daha büyüktür. Dolayısıyla, *p*- konumundaki $-\text{NO}_2$ grubu içeren asitler benzer yapıdaki, *m*- konumundaki $-\text{NO}_2$ grubu içeren asitlerden daha asidik olması beklenen bir sonuçtur.

Sonuç olarak; bir bileşiğin asitlik ve bazlığı,

(i) çözücü etkisi; çözme gücü, hidrojen bağı oluşturma meyli, seçimli solvasyon, dielektrik sabiti, karışık çözücülerde iyonun birinci solvasyon tabakasındaki çözücünün bileşimi;

(ii) yapısal etki; elektronik etkiler, sterik etki, hidrojen bağı oluşturma meyli gibi çok sayıda faktörlerin etkilerinin bir toplamı olarak ortaya çıktığı, bu çalışmada elde edilen sonuçlardan da anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Alibeşeoğlu, Z., 1998, Schiff bazlarının protonasyon sabitlerinin tayininde kullanılan spektrofotometrik ve potansiyometrik yöntemlerin karşılaştırılması, Doktora tezi Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 93s.
- [2] Akay, M.A., 1995, Bazı schiff bazlarının iyonlaşma sabitlerinin spektrofotometrik metotla tayini, Doktora tezi Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 112s.
- [3] Canel, E., 1993, Koordinasyon bileşiklerinin kararlılık sabitlerine çözücünün etkisinin potansiyometrik metotla incelenmesi, Doktora tezi Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 94s.
- [4] Gültepe, A., 2004, Bazı amino asit esterlerinin çeşitli ortamlarda protonasyon sabitlerinin potansiyometrik yöntemle tayini, Yüksek lisans tezi Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 69s.
- [5] Gurzyński, Ł., Puszko, A., Makowski, M. and Chmurzyński, L., 2007, A potentiometric study of (acid+base) equilibria in substituted 4-nitropyridine N-oxide systems in methanol and dimethyl sulfoxide, *J. Chem. Thermodynamics*, 39,309-315.
- [6] Czaja, M., Makowski, M. and Chmurzyński, L., 2006, A potentiometric study of molecular heteroconjugation equilibria in (n-butylamine+acetic acid) systems in binary (acetonitrile+1,4-dioxane) solvent mixtures, *J. Chem. Thermodynamics*, 38, 606-610.
- [7] Garrido, G., Ràfols, C. and Bosch, E., 2006, Acidity constants in methanol/water mixtures of polycarboxylic acids used in drug salt preparations Potentiometric determination of aqueous pK_a values of quetiapine formulated as hemifumarate, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28, 118-127.
- [8] Miranda, C., Escartí, F., Lamarque, L., García-España, E., Navarro, P., Latorre, J., Lloret, F., Jiménez, H.R. and Yunta, M.J.R., 2005, Cu^{II} and Zn^{II} coordination chemistry of pyrazole-containing polyamine receptors-influence of the hydrocarbon side chain length on the metal coordination, *Eur. J. Chem.*, 189-208.
- [9] Borges, F., Guimarães, C., Lima, J.L.F.C., Pinto, I. and Reis, S., 2005, Potentiometric studies on the complexation of copper (II) by phenolic acids as discrete ligand models of humic substances, *Talanta*, 66, 670-673.
- [10] Sak-Bosnar, M. and Kovar, K., 2005, Acid-base characterization of 5-hydroxypyrazine-2- carboxylic acid and the role of ionic equilibria in the optimization of some process conditions for its biocatalytic production, *Anal. Bioanal. Chem.*, 383, 539-545.
- [11] Miranda, C., Escartí, F., Lamarque, L., Yunta, M.J.R., Navarro, P., García-España, E. and Jimeno, M.L., 2004, New 1H-pyrazole-containing polyamine receptors able to complex L-Glutamate in water at physiological pH values, 126, 823-833.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [12] Mubarak, A.T., 2004, Potentiometric and thermodynamic studies of 4-sulfamethazineazo- 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one and its metal complexes, *Journal of Solution Chemistry*, 33, No.8, 1041-1048.
- [13] Akay, M.A., Canel, E., Kılıç, E. and Köseoğlu, F., 2002, Determination of protonation constants of some substituted salicylidenanilines by the spectrophotometric method in ethanol- water mixtures, *Turk. J. Chem.*, 26, 37-44.
- [14] Kılıç, E., Gökçe, G. and Canel, E., 2002, The protonation constants of some aliphatic alkylamines in ethanol-water mixtures, *Turk J. Chem.*, 26, 843-849.
- [15] Doğan, A., Kılıç, E. and Köseoğlu, F., 2002, Potentiometric studies on the protonation constants and solvation of some α - amino acid methyl- and ethyl esters in ethanol-water mixtures, *Indian J. ChemA.*, 41(5), 960-962.
- [16] Siegfried, L., Kaden, T.A., Meyer, F., Kircher, P. and Pritzkow H., 2001, Complexes of a bis(tetradentate) compartmental pyrazolate ligand: Solution studies and solid state structures, *J. Chem.Soc., Dalton Trans.*, 2310-2315.
- [17] Partanen, J.I., Juusola, P.M. and Minkinen, P.O., 2001, Determination of stoichiometric dissociation constants of benzoic acid in aqueous sodium or potassium chloride solutions at 25°C, *Journal of Solution Chemistry*, 30, No.5, 443-462.
- [18] Martinez, V., Maguregui, M.I., Jimenez, R.M. and Alonso, R.M., 2000, Determination of the pKa values of β - blockers by automated potentiometric titrations, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 23, 459-468.
- [19] Köseoğlu, F., Kılıç, E. and Doğan, A., 2000, Studies on the protonation constants and solvation of α -amino acids in dioxan- water mixtures, *Analytical Biochemistry*, 277, 243-246.
- [20] Arán, V.J., Kumar, M., Molina, J., Lamarque, L., Navarro, P., García-España, E., Ramírez, J.A., Luis, S.V. and Escuder, B., 1999, Synthesis and protonation behavior of 26-membered oxaza and polyaza macrocycles containing two heteroaromatic units of 3,5-disubstituted pyrazole or 1-benzylpyrazole. A potentiometric and ^1H and ^{13}C NMR study, *J.Org.Chem.*, 64, 6135-6146.
- [21] Sanna, D., Micera G., Buglyó, P., Kiss, T., Gajda, T. and Surdy, P., 1998, Oxovanadium (IV) complexes of imidazole-4-acetic, imidazole-4,5-dicarboxylic and pyrazole-3,5-dicarboxylic acids, *Inorganica Chimica Acta*, 268, 297-305.
- [22] Partanen, J.I., 1998, Calculation of the first and second stoichiometric dissociation constants of glycine in aqueous sodium chloride solutions at 298,15 K, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, 102, 855-864.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [23] Weller, H., Kaden, T.A. and Hopfgartner, G.,1998, Potentiometric, spectrophotometric and Es-mass spectroscopic studies of the formation of binary and ternary species between Cu^{2+} , a pyrazole bridged N_2S -bismacrocycle and exogenous ligands, *Polyhedron*, 17, (25,26), 4543-4551.
- [24] Büyük, P., 1997, Bazı alifatik diaminlerin su-etanol karışımlarında protonasyon dengelerinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 93s.
- [25] Kavak, N.,1997, Bazı alifatik aminlerin protonasyon sabitlerinin çeşitli dioksan-su ortamlarında potansiyometrik metotla tayini, Yüksek lisans tezi Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 64s.
- [26] Köseoğlu, F., Kılıç, E., Canel, E. and Yılmaz, N., 1994, Protonation constants of some substituted salicylideneanilines in ethanol-water mixtures, *Analytica Chimica Acta*, 293, 87-94.
- [27] Azab, H.A., El-Nady, A.M., El-Shatoury, S.A. and Hassan, A., 1994, Potentiometric determination of the dissociation constants of L- histidine, proline and tryptophane in various hydroorganic media, *Talanta*, 41, 1255-1259.
- [28] Başgut, Ö.,1993, Bazı piridin türevlerinin protonasyon sabitlerinin potansiyometrik yöntemle tayini, Yüksek lisans tezi Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 67s.
- [29] Uguagliati, P. and Canovese, L., 1991, Macroscopic and microscopic acid dissociation constants of diprotic acids – a potentiometric and spectrophotometric study, *Talanta*, 38, 697-704.
- [30] Shukla, J.P. and Aora, S.K., 1991, Proton-ligand ionization equilibria of 2,3-dimethyl-1- phenylpyrazol-5-one in mixtures of water and dioxane: a thermodynamic study, *Thermochimica Acta*, 179, 301-312.
- [31] Garrone, A., Tironi, C., Fruttero, R. and Gasco, A., 1989, A study on protonation equilibria in a series of amino-1-(substituted phenyl) pyrazoles, *J. Heterocyclic Chem.*, 26, 1515-1517.
- [32] Niazi, M.S.K. and Mollin, J., 1987, Dissociation constants of some amino acid and pridinecarboxylic acids in ethanol – water mixtures, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60, 2605-2610.
- [33] Şener, A., Kasımoğulları R., Şener, M.K., Bildirici, İ. and Akçamur, Y.,2002, Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones, : synthesis and reactions of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H pyrazole-3-carboxylic acid, *J.HeterocyclicChem.*, 39, 869-875.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [34] Shirmohammadi, M.R., 1994, Sübstitüe fenilhidrazinlerden pirazol türevlerinin sentezi, Yüksek lisans tezi Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 111s.
- [35] Kost, A.N. and Grandberg, I.I.,1966, "Progress in pyrazole chemistry" in "Advances in Heterocyclic Chemistry", A.R. Katritzky and A.J. Boulton, eds, Academic Press Inc., New York, 347-429 p.
- [36] Reynier, M., Theorell, H. and SjovalI, J., 1969, Chem. Abstr., 71, 67546s.
- [37] Clay, L.K., Watkins, W.D. and R.C. Murphy, 1977,Chem. Abstr., 87, 47894f.
- [38] Akçamur, Y., Penn, G., Ziegler, E., Sterk, H., Kollenz, G., Peters, K., Peters, E.M., und Schnering, H. G., 1986, Reactionen mit cyclischen oxalyilverbin dungen, XXIV. zur reaction von 4 – benzoyl – 5 – phenyl-furan - 2,3 – dion mit phenylhydrazonen bzw. Phenylhydrazin, Monatsh. Chem., 117, 231-245.
- [39] Joule, J.A., Mills,K. and Smith, G.F.,1995, Heterocyclic chemistry, Stanley Thorns Ltd., 394-405 p.
- [40] Koyuncu, Ü.G., 2003, Metil grubunun pirazol molekülünde asit katalizli hidrojen-döteryum değişimi tepkime hızlarına etkisinin teorik olarak incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 5-6.
- [41] Elnagdi, M.H., Zlmoghayer, M.R.H. and Sadek, K.U.,1990, Edited by A.R.,Katritzky. Academic press company, Advanced Heterocyclic Chemistry, 48, San Diego, 224-230.
- [42] Şener, A. and Atalan, E.,1996, Synthesis of some derivatives of furandion and evaluation of their microbial activity, Bull. Pure and Apple Sci., 15c (No:2),85-90.
- [43] Akçamur, Y., Şener, A., İpekoğlu, A.M.and Kollenz, G., 1997, Functionalization and cyclization reactions of 4-benzoyl-1,5-diphenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, Journal of Heterocyclic Chemistry, 34, 221-224.
- [44] Şener, A., Kasımoğulları, R., Şener, M.K. and Genç, H., 2004, Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones,II[1]:synthesis and reactions of 4- Benzoyl-1-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-1H pyrazole-3-carboxylic acid, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 8, 1201.
- [45] Tozlu, İ., 2003, Bazı yeni pirazol ve fused pirazol bileşiklerinin sentezi ve karakterizasyonu, Doktora tezi Yüzüncü Yıl Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü, 109s.
- [46] Balcı, M., 1986, Nükleer manyetik rezonans, tur yayın L.Ş., Erzurum, 252s.
- [47] Balcı, M., 2000, Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi, ODTÜ GeliştirmeVakfi Yayıncılık ve İletişim A.Ş., Ankara, 452s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [48] Erdik, E., 1993, Organik kimyada spektroskopik yöntemler, Ankara Üniv., Fen Fak. Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti., 531s.
- [49] Willard, H., Merrit, L., Dean, K. and Settle, E., 1981, Instrumental methods of analysis, 6th Edition, D. Van nostrve Comp, New York, 1030p.
- [50] Martell, A.E. and Calvin, M., 1952, Chemistry of the metal chelate compounds, Prentice-Hall Inc., New York, 472 p.
- [51] Rossotti, F.J.C. and Rossotti, H.S., 1961, The determination of stability constants, McGraw Hill, New York, 146 p.
- [52] Anderegg, G., 1982, Critical evaluation of equilibrium constants in solution part A: stability constants of metal complexes, Pure & Appl. Chem., 54, No:12, 2693-2758.
- [53] Bates, R.G., 1973, Determination of pH theory and practice, John Wiley and Sons, Inc. New York, 479 p.
- [54] Rossotti, H., 1978, The study of ionic equilibria, Longman, London and New York, 194p.
- [55] Leggett, D.J., 1985, Computational methods for the determination of formation constants, Plenum press, New York and London., 475 p.
- [56] May, P.M., Williams, D.R., Linder, P.W. and Torrington, R.G. 1982, The use of glass electrodes for the determination of formation constants. Part – I.A. Definitive method for calibration, Talanta, 29, 249-256.
- [57] Gans, P., Sabatini, A. and Vacca, A., 1985, Superquad: An improved general program for computation of formation constants from potentiometric data, J.Chem.Soc.Dalton.Trans., 1195-1200.
- [58] Motekaitis, R.J. and Martell, A.E., 1982, Best-A new program for rigorous calculation of equilibrium parameters of complex multicomponent systems, Can.J.Chem., 60, 2403-2409.
- [59] Motekaitis, R.J. and Martell, A.E., 1982, Program PKAS: A novel algorithm for the computation of successive protonation constants, Can.J.Chem., 60, 168-173.
- [60] Hilal, S.H., El-Shabrawy, Y., Carreira, L.A., Karickhoff, S.W., Toubar, S.S. and Rizk, M., 1996, Estimation of the ionization pKa of pharmaceutical substances using the computer program SPARC, Talanta, 43, 607-619.
- [61] Perrin, D.D. and Armerago, W.L.G., 1966, Purification of laboratory chemicals, Pergamon Press, Oxford, 391 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [62] Serjeant, E.P., 1984, Potentiometry and potentiometric titrations, John Wiley and Sons Inc., New York, 742p.
- [63] Gran, G., 1952, Determination of the equivalent point in potentiometric titrations, Part II. Analyst, 77, 661-671.
- [64] Woolley, E.M., Hurkot, D.G. and Hepler, L.G.,1970, Ionization constants for water in aqueous organic mixtures, J.Phys. Chem., 74, 3908-3913.
- [65] Azab, H.A., El-Nady, A.M., El-Shatoury, S.A. and Hassan, A.1993. Potentiometric determination of the dissociation constants of L- histidine, proline and tryptophane in various hydroorganic media, Talanta, 41; 1255-1259.
- [66] Doğan, A. and Kılıç, E., 2005, Potentiometric on the protonation constants and solvation of some α -amino acid benzyl- and t-butyl-esters in ethanol-water mixtures, Turk J. Chem., 29, 41-47.
- [67] Panichajakul, C.C. and Woolley, E.M., 1975, Potentiometric method for determination of acid ionization on constant in non-aqueous solvents, J.Am.Chem.Soc.,80,1038.
- [68] Robinson, R.A. and Stokes, R.H.,1959, Electrolyte solutions, Academic Press, New York,559 p.
- [69] Norman, C. L., Doody, B.E. and White J.M., 1958, Copper (II), nickel and uranyl complexes of some amino acids, J.Am.Chem. Soc., 80, 5901-5903.